

Aida Moreno Juste

Estudio de la multimorbilidad,
polifarmacia y adherencia
terapéutica con datos de vida real
Study of multimorbidity,
polypharmacy and medication
adherence using real-world data

Director/es

Gimeno Miguel, Antonio
Aza Pascual Salcedo, María Mercedes
Saenz Galilea, María Ángeles

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>

© Universidad de Zaragoza
Servicio de Publicaciones

ISSN 2254-7606

Tesis Doctoral

ESTUDIO DE LA MULTIMORBILIDAD,
POLIFARMACIA Y ADHERENCIA TERAPÉUTICA
CON DATOS DE VIDA REAL
STUDY OF MULTIMORBIDITY, POLYPHARMACY
AND MEDICATION ADHERENCE USING REAL-
WORLD DATA

Autor

Aida Moreno Juste

Director/es

Gimeno Miguel, Antonio
Aza Pascual Salcedo, María Mercedes
Saenz Galilea, María Ángeles

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA
Escuela de Doctorado

2021

TESIS DOCTORAL

**Estudio de la multimorbilidad,
polifarmacia y adherencia terapéutica con
datos de vida real**

**Study of multimorbidity, polypharmacy
and medication adherence using
real-world data**

Autora:

Aida Moreno Juste

Zaragoza, 2020

Directores:

Antonio Gimeno Miguel

María Mercedes Aza Pascual-Salcedo

A mis compañeros de vida

Agradecimientos

Sin duda alguna la presente tesis doctoral es el resultado de la influencia, apoyo y esfuerzo de muchas personas, a las cuales deseo expresar mis más sinceros agradecimientos.

A Paquita, por ser mi mentora e introducirme, entre otras cosas, en el intrépido mundo de la investigación. Nunca olvidaré lo que ha influido en mí y lo que me ha enseñado. Es un ejemplo para muchas personas, por su energía y sus ganas de seguir aprendiendo día a día. Espero seguir compartiendo a su lado muchas tertulias y tormentas de ideas.

A Merche y Toño, mis directores en este camino. Sin vosotros, sin vuestras ideas y ganas de investigar no habría sido posible. Pero, sobre todo por vuestro cariño y ánimo continuo.

A Sandra, porque hace unos años me abrió la puerta de una parte desconocida para mí de la medicina, me dio su confianza y me brindó la gran oportunidad de ser parte de un gran grupo de investigación. Es una de esas personas que cuando habla, uno se queda absorto escuchándola y espero poder seguir aprendiendo de ella durante mucho tiempo.

Al grupo EpiChron, porque soy muy afortunada de ser parte de un grupo con tantas ganas de trabajar y con tantas ideas. Capaces de sacar tiempo de donde no hay, después de tantas horas de asistencia, para hacer lo que más les gusta que es aprender y crecer como profesionales. Me gustaría nombrar en especial a Paula porque es todo un placer trabajar con ella, y a Bea, porque no hay mejor persona que sepa plasmar nuestras ideas, por su paciencia y saber sacar tiempo para poder atendernos a todos. A Ignatio, por su ayuda y consejos. Espero seguir muchos años aprendiendo de vosotros.

Al CIRFF, por 3 grandes meses, y en especial a Enrica, por abrirme las puertas de su casa, dejarme aprender de ella y por todo su cariño.

A los pilares de mi vida, mi familia, porque no podría tener mayor suerte con ellos. A mis padres, porque son mi ejemplo a seguir, por su apoyo incondicional, por inculcarme que con esfuerzo y constancia casi todo es posible, y por darme a mis hermanas, Lucía y Leyre, de las que no podría estar más orgullosa.

A mis amigas, por su gran cariño, su amor y su impulso constante. Porque son la energía que me impulsa a seguir hacia adelante.

A Carlos, por su amor, su paciencia, su apoyo y por ayudarme a conseguir todo lo que me proponga, en definitiva, por ser él.

Y para finalizar, a todos los sanitarios que de una forma u otra contribuyen día a día en la lucha contra la pandemia que vivimos actualmente.

PREÁMBULO

Esta tesis doctoral se presenta bajo la modalidad de compendio de publicaciones, y está compuesta por las referencias enunciadas a continuación:

Artículo 1

Menditto E, Gimeno Miguel A, Moreno Juste A, Poblador Plou B, Aza Pascual-Salcedo M, Orlando V, González Rubio F, Prados Torres A. **Patterns of multimorbidity and polypharmacy in young and adult population: Systematic associations among chronic diseases and drugs using factor analysis**. PLoS One. 2019;14(2): e0210701.

Artículo 2

Moreno Juste A, Gimeno Miguel A, Poblador Plou B, González Rubio F, Aza Pascual-Salcedo MM, Menditto E, Prados Torres A. **Adherence to treatment of hypertension, hypercholesterolaemia and diabetes in an elderly population of a Spanish cohort**. Med Clin (Barc). 2019;153(1):1–5.

Artículo 3

Moreno-Juste A, Poblador-Plou B, Aza-Pascual-Salcedo MM, González-Rubio F , Malo S, Librero López J, Pico-Soler V, Giménez Labrador E, Mucherino S, Orlando V , Menditto E, Prados-Torres A, Gimeno-Miguel A. **Initial therapy, regimen change and persistence in a Spanish cohort of newly treated type 2 diabetes patients: a retrospective, observational study using real-world data**. International Journal of Environmental Research and Public Health 2020;17 (10):3742.

Artículo 4

Moreno Juste A, Menditto E, Orlando V, Monetti VM, Gimeno Miguel A, González Rubio F, Aza-Pascual-Salcedo MM, Cahir C, Prados Torres A, Riccardi G. **Treatment Patterns of Diabetes in Italy: A Population-Based Study**. Front Pharmacol. 2019;10:870.

ÍNDICE

RESUMEN	9
ABSTRACT	11
INTRODUCCIÓN	13
1. Multimorbilidad y polifarmacia, un problema de salud pública	14
1.1. Multimorbilidad	14
1.1.1. Definición de multimorbilidad	14
1.1.2. Prevalencia de la multimorbilidad	15
1.1.3. Consecuencias de la multimorbilidad	17
1.1.4. Patrones de multimorbilidad	18
1.2. Polifarmacia asociada a la multimorbilidad	20
1.2.1. Definición de polifarmacia	20
1.2.2. Prevalencia de la polifarmacia	20
1.2.3. Consecuencias de la polifarmacia	21
1.2.4. Patrones de polifarmacia	22
1.3. Conclusiones multimorbilidad y polifarmacia	22
2. Adherencia terapéutica.....	23
2.1. Definición adherencia terapéutica.....	23
2.2. Clasificación de adherencia.....	25
2.3. Situación actual de la adherencia	27
2.4. Causas del incumplimiento-no adherencia.....	27
2.5. Consecuencias de la no adherencia	33
2.6. Evaluación de la adherencia	33
2.7. Discontinuación terapéutica o persistencia.....	34
2.8. Adherencia terapéutica en la diabetes mellitus tipo 2	35
2.9. Conclusiones de la adherencia terapéutica	36

MEMORIA.....	38
1. Objetivos	39
1.1. Objetivo general.....	39
1.2. Objetivos específicos	39
2. Metodología	40
3. Trabajos publicados	45
3.1. Artículo 1.....	45
3.2. Artículo 2.....	75
3.3. Artículo 3.....	81
3.4. Artículo 4.....	98
4. Discusión general de los trabajos aportados	115
5. Conclusiones	123
6. Conclusions	125
BIBLIOGRAFÍA.....	127
APÉNDICE	137

RESUMEN/ABSTRACT

RESUMEN

Antecedentes y objetivos

La multimorbilidad, definida como la presencia de dos o más enfermedades crónicas de forma simultánea en un individuo, y la polifarmacia, es decir, la prescripción simultánea y prolongada de múltiples medicamentos en un solo individuo tienen un gran impacto en la salud de los pacientes y en el uso de los recursos sanitarios. Por ello es necesario avanzar en su caracterización, así como en el estudio de la adherencia terapéutica, ya que las consecuencias clínicas de un bajo cumplimiento terapéutico pueden comprometer la calidad de vida y morbimortalidad de los pacientes con multimorbilidad y polifarmacia.

El objetivo general de esta tesis que se presenta es avanzar en el conocimiento de la multimorbilidad y polifarmacia, a través del estudio de la relación entre las diferentes enfermedades crónicas y fármacos, y su papel en la adherencia terapéutica en las enfermedades crónicas más prevalentes, utilizando datos clínicos reales procedentes de grandes bases de datos poblacionales.

Las preguntas de investigación se responden en cuatro artículos publicados y vinculados a cada uno de los siguientes objetivos específicos: a) determinar la presencia de asociaciones sistemáticas entre enfermedades crónicas y fármacos en forma de patrones de multimorbilidad y polifarmacia, y valorar la presencia de interacciones medicamentosas y de cascada terapéutica; b) estudiar la influencia de la multimorbilidad y polifarmacia en la adherencia terapéutica en las enfermedades crónicas con alto riesgo cardiovascular más prevalentes; c) caracterizar el patrón de tratamiento de la diabetes mellitus en la población de Aragón, la persistencia al tratamiento y la influencia en ella de la multimorbilidad y polifarmacia; d) comparar el patrón de uso de antidiabéticos y los factores que afectan a su persistencia entre España (Aragón) e Italia (Campania).

Metodología

El primer objetivo específico se abordó a través de la realización de un análisis factorial exploratorio enfocado a detectar asociaciones no aleatorias entre enfermedades crónicas y fármacos, permitiendo la identificación de patrones de multimorbilidad y polifarmacia.

El segundo objetivo específico se llevó a cabo a través de la realización de un estudio descriptivo de la población y de la adherencia terapéutica, y de un modelo de regresión logística binaria

para valorar la relación entre adherencia (variable dependiente) y las variables independientes: género, edad (estratificada en los tres grupos de edad), número de fármacos co-prescritos, número de comorbilidades crónicas, y presencia de enfermedad mental.

Para el tercer y cuarto objetivos específicos, se realizó un estudio descriptivo de los patrones de prescripción de antidiabéticos, la persistencia se calculó usando el método Kaplan-Meier, y se desarrolló el modelo de regresión de Cox para estimar el riesgo de discontinuación durante un año de seguimiento.

Conclusiones

Se identificaron asociaciones sistemáticas entre enfermedades crónicas y fármacos en forma de 6 patrones de multimorbilidad y polifarmacia denominados: respiratorio, salud mental, cardiometabólico, endocrinológico, osteometabólico y mecánico-dolor. Las diferencias en su composición dependieron en parte del género y de la edad del paciente, y se identificó la presencia de interacciones fármaco-fármaco, cascada terapéutica y diferencias de género.

Existió una adherencia terapéutica sub-óptima al tratamiento de la hipertensión arterial, dislipemia y diabetes mellitus en España.

La población española diagnosticada de diabetes mellitus tipo 2 presentó una alta tasa de multimorbilidad y polifarmacia, y el patrón de prescripción de antidiabéticos fue muy similar en España e Italia siguiendo las recomendaciones de las guías de práctica clínica. En cuanto a la persistencia de estas dos poblaciones, 7 de cada 10 españoles y 8 de cada 10 italianos fueron persistentes a su tratamiento antidiabético. No se observó una relación consistente sobre el impacto de la multimorbilidad y polifarmacia en la adherencia y persistencia.

ABSTRACT

Background and objectives

The co-existence of two or more chronic diseases in the same individual, known as multimorbidity, and the simultaneous and long-term prescription of multiple medications in the same individual, known as polypharmacy, have a significant impact on the health status of the patients and the use of health-care resources. More profound research is needed on this field, as well as on medication adherence; low therapeutic compliance compromises the quality of life and is associated with higher morbidity and mortality risks in patients with multimorbidity and polypharmacy.

The general objective of the present thesis is to study more in-depth both multimorbidity and polypharmacy, with a particular focus on associations between chronic diseases and drugs, and their impact on the therapeutic adherence of the most chronic conditions, using real-world clinical data from large population databases.

All research questions of the thesis have been studied and discussed in four published articles. Each article aimed to investigate one of the following specific objectives: a) to identify patterns of multimorbidity and polypharmacy based on systematic associations between chronic diseases and drugs, and to assess the presence of drug-drug interactions and prescription cascades; b) to study the impact of multimorbidity and polypharmacy on medication adherence in the most common chronic diseases with high cardiovascular risk; c) to characterize the pharmacological therapeutic profile and medication persistence in patients with diabetes mellitus in Aragon (Spain), and to what extent multimorbidity and polypharmacy may influence; d) to compare antidiabetic use patterns and factors that are associated with higher/lower medication persistence between Spain (Aragon) and Italy (Campania).

Methodology

The first specific objective was addressed by conducting an exploratory factor analysis to detect non-random associations between chronic diseases and drugs; this permitted us to identify patterns of multimorbidity and polypharmacy.

The second specific objective was studied through descriptive epidemiological research on medication adherence. We carried out a binary logistic regression model to assess the relationship between adherence (dependent variable) and a number of independent variables

such as gender, age (stratified into three age groups), number of co-prescribed drugs, number of chronic comorbidities, and presence of mental health comorbidity.

For the third and fourth specific objectives, a descriptive study of antidiabetic prescription patterns was carried out. Persistence was estimated with the Kaplan-Meier method, and the risk of discontinuation during the one-year follow-up period with Cox regression.

Conclusions

Systematic associations between chronic diseases and drugs were identified, suggesting the existence of six patterns of multimorbidity and polypharmacy; we defined those patterns as respiratory, mental health, cardiometabolic, endocrinological, osteometabolic and mechanical-pain. We observed that differences in the composition of these patterns depend, in part, on the gender and age of the patient. We also identified drug-drug interactions, prescription cascades, and differences related to gender.

We observed a suboptimal medication adherence to the treatment of arterial hypertension, dyslipidaemia and diabetes mellitus in Spain.

A high rate of multimorbidity and polypharmacy was found in the Spanish population with type 2 diabetes mellitus. The prescription patterns of antidiabetic drugs were similar in Spain and Italy, and they were in accordance with clinical practice guidelines. Regarding medication persistence, seven in every ten patients with diabetes mellitus in Spain, and eight in every ten patients in Italy, were persistent to their antidiabetic treatment. No consistent relationship was observed on the impact of multimorbidity and polypharmacy on medication adherence and persistence.

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

1. Multimorbilidad y polifarmacia, un problema de salud pública

1.1. Multimorbilidad

1.1.1. *Definición de multimorbilidad*

La mejoría de las condiciones socioeconómicas, de la calidad de vida y los avances científicos y tecnológicos en el campo de la salud han permitido que una proporción significativa de la población sobreviva a enfermedades conocidas previamente por su alta mortalidad (1), lo que ha supuesto un envejecimiento de la población. Además, los avances en la medicina y salud pública con el uso de medicamentos como tratamiento y como prevención han supuesto un punto crítico para aumentar la esperanza de vida. En 2010, 524 millones de personas tenían 65 años o más representando un 8% de la población total y se estima que este número aumente hasta 1.5 billones de personas en 2050, lo que supone actualmente un 16% de la población mundial (2).

Como resultado de este aumento de la esperanza de vida, los problemas crónicos de salud tienden a acumularse en grupos de población de mayor edad (1), en los cuales la presencia de múltiples enfermedades está pasando actualmente a ser la norma más que la excepción (1,3-4).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la multimorbilidad como la “presencia de dos o más enfermedades crónicas de forma simultánea en un individuo” (5). Esta definición, la más utilizada a nivel internacional, es, según la Comisión Europea, suficientemente amplia y general para definir este problema de salud relevante, y puede complementarse con otras más precisas en función de la gravedad, de la complejidad o de los patrones específicos de enfermedad (3,6).

El concepto de multimorbilidad surgió en el contexto de la atención primaria como un modelo para evitar la atención de cada paciente basándose en cada una de sus enfermedades de forma individual y crear una atención basada en centrarse en el paciente de forma general. Gran parte de la investigación de multimorbilidad hasta la fecha se ha centrado en el estudio de combinaciones de enfermedades crónicas, frecuentemente sinérgicas, como diabetes y enfermedad cardíaca en atención primaria. Los geriatras están acostumbrados a manejar múltiples afecciones crónicas de forma regular, sin embargo, hasta hace poco, no se ha respaldado la multimorbilidad como entidad por derecho propio. La publicación de directrices

sobre multimorbilidad por parte del Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica de Reino Unido (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) y editoriales en revistas de alto prestigio como *Age and Ageing* (7) y *Journal of the American Geriatrics Society* (8) han contribuido a aumentar la importancia de la multimorbilidad y de su valoración para los clínicos. Además, las directrices NICE han contribuido a avanzar en su comprensión al codificar la fragilidad como una entidad clínica en el contexto más amplio de la multimorbilidad (9). Más recientemente, la Comisión Europea ha iniciado el programa “Joint Action on Chronic Diseases and Promoting Healthy Ageing Across the Life Cycle (JA-CHRODIS)” en el que colaboran más de 60 grupos de investigación procedentes de 26 países, con el objetivo de desarrollar un modelo de atención centrado en el paciente con multimorbilidad teniendo en cuenta los resultados de salud, el coste-efectividad, la aplicabilidad y la reproducibilidad de los resultados (10).

1.1.2. Prevalencia de la multimorbilidad

Según un informe redactado por la OMS en 2017, las enfermedades no transmisibles (consideradas en este caso como sinónimo de enfermedad crónica) causan la muerte a 40 millones de personas cada año, lo que equivale al 70% de las muertes que se producen en el mundo (11). En este mismo informe encontramos que las principales enfermedades crónicas son las enfermedades cardiovasculares (como los infartos cardiacos y los accidentes cerebrovasculares), el cáncer, las enfermedades respiratorias crónicas (como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y el asma) y la diabetes (11).

Las enfermedades crónicas afectan desproporcionadamente a los países de ingresos bajos y medios, donde se registran más del 75% (32 millones) de las muertes por esa causa, y aunque estas enfermedades se suelen asociar a los grupos de edad más avanzada, los datos muestran que 15 millones de todas las muertes atribuidas a las enfermedades crónicas se producen entre los 30 y los 69 años de edad. Como factores de riesgo para su aparición se consideran la dieta inadecuada, la inactividad física, la exposición al humo del tabaco o el uso nocivo del alcohol. Las dietas inadecuadas y la inactividad física pueden manifestarse en forma de tensión arterial elevada, aumento de la glucosa y los lípidos en la sangre, y obesidad. Son los llamados “factores de riesgo metabólicos”, que pueden dar lugar a enfermedades cardiovasculares, la principal enfermedad crónica por lo que respecta a las muertes prematuras. Además, estas enfermedades se ven favorecidas por la urbanización rápida y no planificada, la mundialización de modos de vida poco saludables o el envejecimiento de la población (11).

A pesar de que los médicos de atención primaria tratan diariamente a pacientes con multimorbilidad, las cifras válidas sobre la prevalencia de la multimorbilidad son escasas. La mayoría de los estudios informan una prevalencia creciente con la edad, pero las cifras varían ampliamente debido a las diferentes poblaciones de pacientes, los entornos de estudio y las definiciones de multimorbilidad (es decir, existen distintas definiciones que varían según el tipo y el número de las afecciones médicas consideradas).

Una revisión sistemática realizada por Marengoni et al. en 2011 observó que la prevalencia de la multimorbilidad variaba ampliamente en la población general entre un 20-30% alcanzando cifras de hasta casi la totalidad de la población anciana (12). En los Países Bajos, Uijen y Van de Lisdonk estudiaron que la prevalencia de personas con más de 2 enfermedades crónicas había aumentado de 12.3% al 20.5% en atención primaria desde 1985 a 2005, mientras que en los Estados Unidos se observó que esta prevalencia aumentaba de 21.8% en 2001 a 25.5% en 2012 (13). Este incremento de la multimorbilidad se ha asociado al aumento de la esperanza de vida, a través de las mejoras en las condiciones laborales, económicas, sociales y sanitarias, que han supuesto una supervivencia mayor en la población, acumulándose los problemas de salud en personas de mayor edad. Si bien es cierto que en los últimos años se observa un aumento de la multimorbilidad en poblaciones más jóvenes (Figura 1). Por ejemplo, en la población que consulta atención primaria en Aragón, casi la totalidad de los ancianos, la mitad de los adultos y uno de cada 10 niños presentan multimorbilidad (1,3). Otros factores, principalmente de tipo socioeconómico, juegan un papel esencial en esta tendencia, habiéndose puesto de manifiesto un adelanto de entre 10-15 años en la edad de aparición de la multimorbilidad en personas de nivel socioeconómico bajo (3). Este hecho fue analizado por Barnett et al. en 2012, que además de encontrar una fuerte asociación entre la edad y la multimorbilidad, observó que los jóvenes y pacientes de mediana edad de clase social baja tenían mayor riesgo de presentar multimorbilidad que los de mayor nivel socioeconómico (14).

.

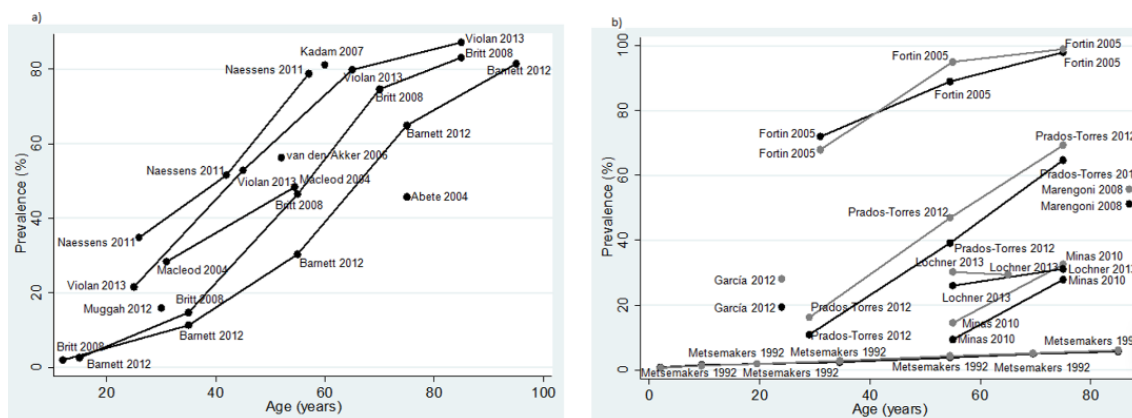


Figura 1. Prevalencia de la multimorbilidad según la edad: total (a) y por género (b) en estudios realizados sobre datos de atención primaria. Reproducido por Violan et al. Prevalence, determinants and patterns of multimorbidity in primary care: a systematic review of observational studies. PLoS One 2014;9(7):e102149 (4)

1.1.3. Consecuencias de la multimorbilidad

La multimorbilidad tiene un gran impacto en la calidad de vida de los pacientes, y si la comparamos con una única enfermedad crónica, la multimorbilidad se relaciona con una peor calidad de vida, mayor utilización de los sistemas sanitarios y consecuencias negativas a nivel ocupacional, como disminución de la productividad en la actividad laboral y absentismo (9,13).

Sin embargo, estas consecuencias indeseables en el sistema sanitario no se deben únicamente al número de enfermedades que presenta un paciente, sino a la interacción y sinergia de los problemas de salud en un mismo individuo. Debido al aumento de la prevalencia de la multimorbilidad, el uso de los recursos sanitarios y los costes derivados de los cuidados de los pacientes multimórbidos también se ven incrementados, sobre todo si no existe un consenso para su determinación. Por eso, algunos autores están empezando a estudiar la asociación entre multimorbilidad y coste sanitario como Wang et al. en 2018 observando que los costes de la multimorbilidad variaban desde 49 a 252.313 dólares anuales per cápita y aumentaban según el nivel de multimorbilidad (13).

Además, no solo hay que tener en cuenta la complejidad de las enfermedades sino también la necesidad de cuidados de estos pacientes, ya que la complejidad del manejo de la multimorbilidad se ve incrementada cuando se asocia a fragilidad y demencia, patologías muy frecuentes en pacientes mayores. Esta relación supone un mayor requerimiento de los servicios sanitarios y sociales (Figura 2) (9).

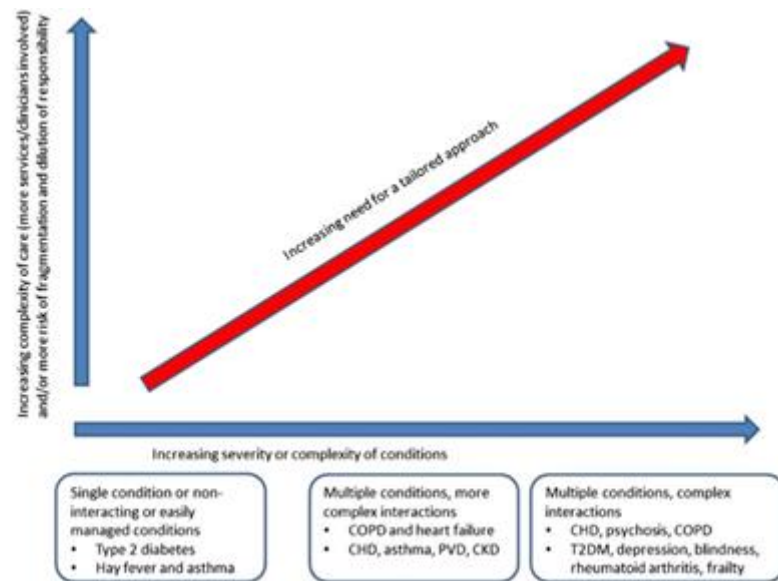


Figura 2. Diagrama sobre la necesidad de cuidado de salud que produce la multimorbilidad. Reproducido por: Multimorbidity: clinical assessment and management (NG56). Publicado por the National Guidelines Centre at The Royal College of Physicians, 11 St Andrews Place, Regent's Park, London NW1 4LE (9)

El impacto a nivel económico que supone la multimorbilidad se debe además al riesgo de interacciones y de efectos adversos que se ve aumentado en estos pacientes. En un estudio realizado en la Cohorte EpiChron en 2012, se observó que la probabilidad de padecer una reacción adversa aumentaba con el número de patologías que presentaba el paciente, el número de fármacos co-prescritos y la frecuencia de asistencia a los diferentes servicios sanitarios. La aparición de estos efectos adversos complica el manejo del paciente con multimorbilidad, aumentando la necesidad de recursos sociosanitarios. El hecho de que sean factores minimizables, hace que se impulse la necesidad de desarrollar estrategias de mejora de la atención sanitaria y otras estrategias de implementación en la población con múltiples enfermedades crónicas (15).

1.1.4. Patrones de multimorbilidad

La mayoría de los estudios sobre multimorbilidad realizados en la población se centran en la identificación de combinaciones específicas de enfermedades en pacientes en función de un índice de enfermedad y condiciones adicionales. En los últimos años, varios estudios han identificado asociaciones sistemáticas entre enfermedades crónicas, proponiendo la existencia de patrones de multimorbilidad utilizando métodos de análisis factorial exploratorio, análisis clúster, asociaciones relativas o análisis de correspondencias (16).

Según el European Forum for Primary Care, el estudio de la presencia de asociaciones sistemáticas entre enfermedades y/o fármacos es un paso muy importante para el manejo global de pacientes con estas características y así centrar la atención en el paciente de forma global sin tratar cada una de las enfermedades que presenta de forma individual (17). La presencia de estos patrones de multimorbilidad sugiere la existencia de mecanismos fisiopatológicos subyacentes comunes (3). Desde una perspectiva etiológica, es importante determinar qué patologías tienden a coexistir para planificar una acción preventiva, y desde una perspectiva clínica es necesario conocer las agrupaciones de enfermedades para ofrecer un mejor abordaje terapéutico (18).

La revisión de la bibliografía revela la existencia de al menos tres patrones de multimorbilidad que aparecen de forma consistente en los distintos estudios: uno constituido por enfermedades cardiometabólicas, otro por enfermedades mentales y un tercero por enfermedades musculoesqueléticas (3). Aunque un estudio realizado en la Comunidad Autónoma de Aragón objetivó la presencia de 5 patrones de multimorbilidad: cardio-metabólico, psiquiátrico-sustancias de abuso, mecánico-obesidad-tiroideo, psicogeriatrico y depresivo (1). Estos patrones de enfermedad se presentan en todas las edades del individuo, se hacen más complejos con la edad y se asocian con los fármacos prescritos, lo que resulta en un entramado cada vez más difícil de manejar clínicamente (3).

Esta identificación de patrones de multimorbilidad en los diferentes grupos de edad puede permitir determinar aquellas enfermedades que necesitan ser priorizadas para intervenciones futuras (1). El hecho de que algunos diagnósticos se agrupen juntos con alta prevalencia en la población, permite incluir en las guías de práctica clínica de determinadas enfermedades el abordaje de otras enfermedades comórbidas. Esta información es útil para la detección precoz de aquellas enfermedades que están asociadas. El reto para la investigación futura consiste en confirmar estas agrupaciones, y en consecuencia descartar que no sean debidas al azar. Este hecho es especialmente relevante para los clústeres biológicamente plausibles o aquellos que aun desconociendo la relación clínica existente sean más prevalentes y por tanto potencialmente importantes para la práctica clínica y el coste sanitario.

Por otro lado, se requieren estudios longitudinales que permitan explorar los factores que producen o que conducen a la multimorbilidad, y en particular determinar cómo en un paciente al que se diagnostica una primera enfermedad se le añaden otras a lo largo de su vida. Todo ello permitiría diseñar estrategias preventivas individualizadas. La identificación de patrones de multimorbilidad facilita el enfoque holístico de la salud centrado en la persona, y aporta datos

epidemiológicos a tener en cuenta en la elaboración de guías de práctica clínica, de procedimientos diagnósticos y algoritmos de salud en atención primaria (18).

1.2. Polifarmacia asociada a la multimorbilidad

1.2.1. Definición de polifarmacia

Una de las consecuencias de la multimorbilidad es la polifarmacia, es decir, la prescripción simultánea y prolongada de múltiples medicamentos en un solo individuo (15). Una de las principales causas de la polifarmacia se debe a que los fármacos son el método más común para la prevención y el tratamiento de enfermedades crónicas, sobre todo en los pacientes de mayor edad, y generalmente se emplea más de un fármaco para tratar cada enfermedad (2).

Hay descritas varias definiciones sobre polifarmacia. Sin embargo, aunque no existe consenso sobre el número al partir del cual hablamos de polifarmacia, la definición más utilizada en la literatura médica es la descrita por Bjerrum et al. en 1997, que define la polifarmacia como la prescripción de más de 5 fármacos en el mismo individuo (2,19). En el caso de una prescripción de más de 10 fármacos se habla de excesiva polifarmacia (20).

1.2.2. Prevalencia de la polifarmacia

La prevalencia de polifarmacia ha ido aumentando en los últimos años, debido, por una parte, al aumento de la prevalencia de la multimorbilidad y al hecho de que cada enfermedad crónica sea tratada de forma individual según cada guía de práctica clínica, y por otra, al aumento de la esperanza de vida y del diagnóstico precoz debido a la implantación de los diferentes screening poblacionales (19).

En el estudio europeo SHARE (Survey of Health Ageing and Retirement in Europe) realizado en 17 países europeos e Israel, se observó una prevalencia de polifarmacia entre 26.3% y 39.9% en mayores de 65 años, y de un 32.1% en pacientes mayores de 85 años. También se observó que el riesgo de polifarmacia aumentaba con la edad, género femenino, sedentarismo, mayor número de limitaciones en la realización de actividades básicas de la vida diaria, depresión, peor calidad de vida, mayor número de enfermedades crónicas, peor nivel socioeconómico y dificultad para mantener la adherencia terapéutica (2).

1.2.3. Consecuencias de la polifarmacia

El concepto de polifarmacia no siempre tiene connotaciones negativas, ya que en la mayoría de los casos es necesario para un correcto tratamiento de las enfermedades. Podemos diferenciar entre polifarmacia apropiada (óptima prescripción farmacológica múltiple) e inapropiada (prescripción medicamentosa múltiple en la que el riesgo supera a los beneficios) (19-20). El problema y mayor reto para los servicios sanitarios es que la polifarmacia inapropiada supone un aumento del riesgo de utilización inadecuada de fármacos o incumplimiento terapéutico, aparición de sintomatología secundaria al incumplimiento, infrautilización de fármacos eficaces, errores médicos, interacciones farmacológicas y reacciones adversas (17), que son a menudo imprevisibles e insuficientemente analizados, comprometiendo la salud del paciente (15) con el consecuente aumento de ingresos hospitalarios y aumento del coste sanitario (19).

El problema de la polifarmacia se agrava cuando el cuidado de un paciente se lleva a cabo entre varios especialistas, ya que hay una ausencia de comunicación entre los diferentes profesionales, lo que aumenta el riesgo de polifarmacia inadecuada y sus consecuencias. Por ello, la conciliación y revisión de los tratamientos son estrategias que contribuyen a coordinar la medicación que toman los pacientes, y son procesos clave para ampliar la información que tiene el paciente, controlar la polimedicación y tratar de reducir los medicamentos inadecuados, así como las reacciones adversas (21).

Con el fin de reducir las consecuencias de la polifarmacia, en las últimas guías de multimorbilidad se incide en la necesidad de aumentar esta comunicación entre profesionales de forma esencial para evaluar y monitorizar el tratamiento de cada uno de los pacientes (15,21), y se están desarrollando una serie de intervenciones a través de la Unión Europea para hacer frente a este problema de salud pública (19). Por ejemplo, se publicaron los criterios Beers, que tienen como propósito mejorar la selección de fármacos, reducir los efectos adversos de los fármacos y proporcionar una herramienta para evaluar costes, patrones y calidad de los fármacos utilizados en personas de 65 años de edad o mayores. Estos criterios Beers incluyeron en 2019 a 30 familias farmacológicas que se deben evitar como tratamiento en adultos mayores en general, y 40 clases de fármacos que se han de utilizar con cautela o evitar en pacientes con determinadas enfermedades o trastornos (22). Además, se están desarrollando múltiples herramientas electrónicas para ayudar a la toma de decisiones en la prescripción teniendo en cuenta lo apropiado del fármaco según su indicación y la presencia de efectos adversos (23). Por ejemplo, herramientas que incluyen los criterios STOPP/START (Screening Tool of Older Persons'

potentially inappropriate Prescriptions/Screening Tool to Alert doctors to the Right Treatment) habiéndose demostrado utilidad en pacientes ancianos con multimorbilidad (24).

1.2.4. Patrones de polifarmacia

Como ocurre con los estudios en los que se determina la existencia de asociaciones sistemáticas entre enfermedades en forma de patrones de multimorbilidad, en los últimos años se ha valorado la presencia de patrones de polifarmacia a través de la asociación sistemática entre fármacos (17,25).

Un estudio realizado en la cohorte EpiChron en 2013 establecía la presencia de 7 patrones de polifarmacia denominados: cardiovascular, depresión-ansiedad, infección respiratoria aguda, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), rinitis-asma, dolor y menopausia. Los cuatro primeros tenían lugar en ambos géneros, los dos siguientes únicamente en el género masculino y el último en el femenino. Además, se observó la presencia de cascada terapéutica y de interacciones fármaco-fármaco (17).

La cascada terapéutica se refiere a la prescripción de un medicamento para tratar los signos o síntomas que surgen de un efecto adverso de otro medicamento, que no ha sido reconocido como tal, y se interpreta como un nuevo trastorno.

Este tipo de estudios surgió de la necesidad de identificar el riesgo farmacológico de los pacientes con multimorbilidad, ya que conociendo la asociación entre los diferentes fármacos en forma de patrones permitiría la creación de estrategias de manejo de estos pacientes, evitando una polifarmacia innecesaria (25).

1.3. Conclusiones multimorbilidad y polifarmacia

La prevalencia de la multimorbilidad está aumentando en los últimos años suponiendo un reto para los servicios sanitarios. Esto hace necesario el desarrollo de estudios, entre otros, sobre los mecanismos fisiopatológicos subyacentes de las diferentes enfermedades. Este conocimiento puede ayudar a determinar que patologías tienden a coexistir formando una serie de patrones, y así visualizar las interacciones entre las distintas enfermedades crónicas, lo que impulsaría a la planificación de estrategias preventivas. Como hemos visto, también se puede estudiar la relación entre los diferentes fármacos dispensados, aportando una valiosa información sobre la patología crónica. Por todas estas razones, se va a estudiar en esta tesis la presencia simultánea

de asociaciones sistemáticas inesperadas entre enfermedades crónicas y fármacos conformando una serie de patrones de multimorbilidad y polifarmacia.

Como se ha indicado la multimorbilidad y la polifarmacia tienen una gran importancia para la salud pública, por lo que también es de interés valorar los diferentes aspectos que pueden influir en ellos, como, por ejemplo, la adherencia terapéutica. El papel de la adherencia terapéutica en la multimorbilidad y polifarmacia es incierto, por lo que son necesarios estudios que valoren esta influencia, ya que las consecuencias clínicas de un bajo cumplimiento terapéutico pueden comprometer la calidad de vida y morbilidad de estos pacientes.

2. Adherencia terapéutica

2.1. Definición adherencia terapéutica

Aunque hasta las últimas décadas el tema de la adherencia al tratamiento no ha adquirido un papel relevante en la literatura científica, ya desde hace siglos era un problema señalado. En este sentido, son conocidos los comentarios de Platón sobre la importancia de incidir sobre la correcta toma de la medicación o los de Hipócrates sobre la tendencia de algunos pacientes a abandonar los tratamientos y a mentir al médico cuando se les interrogaba al respecto. De forma simple se puede decir que representa la concordancia entre las instrucciones dadas y las conductas seguidas. Desde hace varios años, la definición más comúnmente aceptada es la propuesta inicialmente por Haynes y Sackett y avalada posteriormente por un grupo de expertos de la OMS que define el cumplimiento como “el grado en el cual la conducta del paciente, en términos de tomar medicamentos, seguir dietas o realizar cambios en el estilo de vida, coinciden con la prescripción clínica”. Existe cierto acuerdo al considerar como cumplidor a aquél que sigue dichas recomendaciones en un rango del 80-110%. Otra definición de interés, porque nos da una aproximación a su importancia, es la propuesta por Gil en la que lo define como “la distancia que media entre la eficacia y la efectividad de un fármaco” (26).

En la bibliografía encontramos distintos términos que hacen referencia a la toma no adecuada de la medicación; entre ellos, los más relevantes son la adherencia y el cumplimiento, que se pueden considerar sinónimos porque ambos términos miden el porcentaje de dosis que toma el paciente respecto al teórico. La principal diferencia entre ambos es que la adherencia además expresa una colaboración activa entre el profesional sanitario y el paciente en la toma de decisiones que afectan a su propia salud. Por el contrario, el término cumplimiento implica una conducta de sumisión y obediencia a una orden, propia de una relación paternalista entre los

profesionales de la salud y el paciente. Esta falta de participación del paciente en la definición podría justificar el desuso del término cumplimiento en favor del de adherencia (27).

A su vez, no existía un consenso sobre la propia definición de la adherencia, por ello se han publicados varias guías clínicas y recomendaciones para tratar de estandarizar estas definiciones como CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) (28), STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) (29), y StaRI (Standards for Reporting Implementation Studies) (30). Estas recomendaciones no se centran en el papel de la adherencia en los estudios de investigación clínica, sino que se centran más en la conducta que en el término adherencia como método estadístico. Para mejorar esta evidencia clínica, varias sociedades científicas entre ellas la European Society for Patient Adherence, Compliance, and Persistence (ESPACOMP; www.espacomp.eu) desarrollaron la guía ESPACOMP Medication Adherence Reporting Guideline (EMERGE) (31). Esta guía tiene como objetivo construir el consenso sobre la definición de adherencia para su utilización en los diversos artículos y trabajos científicos.

La adherencia a la medicación se ha definido como el grado en el que la conducta de un paciente, en relación con la toma de medicación, el seguimiento de una dieta o la modificación de hábitos de vida, se corresponde con las recomendaciones acordadas con el profesional sanitario (15,27, 32-34). Adicionalmente, la guía ESPACOMP se refiere a la adherencia como el proceso en el que el paciente toma la medicación como se le ha prescrito y se subdivide en tres fases esenciales: iniciación, implementación y discontinuación. La falta de adherencia puede ocurrir en cualquiera de las tres fases (Figura 3), bien porque se retrasa el inicio del tratamiento prescrito o bien no se inicia, hay un seguimiento subóptimo del tratamiento (se reduce la dosis, o se toma a distintas horas) o hay una discontinuación de la misma (no persistencia). Cada fase crea desafíos metodológicos relacionados con la forma en que el uso de medicamentos se define, mide y analiza operativamente (31).

Figure. Conceptualization of medication adherence.

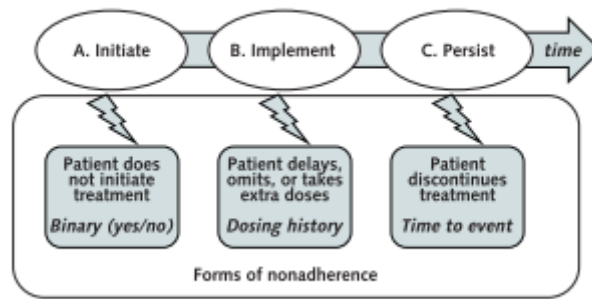


Figura 3. Diagrama conceptualización de la adherencia a la medicación. Reproducido por De Geest S, Zullig LL, Dunbar-Jacob J, Helmy R, Hughes DA, Wilson IB, et al. ESPACOMP medication adherence reporting guideline (EMERGE). Ann Intern Med. 2018;169(1):30–5

2.2. Clasificación de adherencia

Se ha intentado clasificar la adherencia de distintas maneras. En primer lugar, interesa conocer si la falta de adherencia es intencionada o no intencionada, porque a priori las estrategias planteadas para mejorar la adherencia serán distintas en cada caso. En la intencionada, hay una clara voluntad de no tomar la medicación por parte del paciente, mientras que la falta de adherencia no intencionada es el resultado de un olvido involuntario relacionado con la pérdida de memoria o autonomía del paciente, la complejidad del tratamiento, la falta de creación de rutinas y hábitos diarios, etc (35). El estudio de Gadkari y McHorney sugiere que la falta de adherencia no intencionada se ve influida por los mismos factores que la intencionada, es decir, las creencias del paciente sobre la medicación, especialmente la necesidad percibida de medicación, y la percepción de medicación asequible económicamente (36). De alguna manera, si el paciente no comprende la importancia y necesidad del tratamiento, será más difícil que se comprometa con la necesidad de una toma correcta de la medicación (35).

También se puede diferenciar entre adherencia primaria y secundaria, que son dos aspectos distintos de la no adherencia al tratamiento. Se ha considerado como adherencia primaria la adherencia que ocurre cuando se le prescribe un nuevo tratamiento a un paciente y no llega ni tan siquiera a recoger la medicación en la farmacia. La adherencia secundaria sería la toma inadecuada de la medicación una vez se recoge de la farmacia, e incluye tomar una dosis incorrecta, a horas incorrectas, olvidarse de tomar una o varias dosis, aumentar la frecuencia de la dosis y suspender el tratamiento demasiado pronto, bien dejando de tomarlo antes de la fecha recomendada por el médico o no recogiendo de la farmacia una nueva prescripción. Además, la adherencia es un término cuantificable, de forma que se habla de una “adherencia

cuantitativa” cuando nos referimos a la cantidad de fármaco que toma el paciente respecto al teórico, es decir, la proporción de dosis tomada respecto al teórico. En cambio, no abordan otros aspectos de la toma “correcta” de la medicación o, lo que es lo mismo, la calidad de la toma o “adherencia cualitativa”, como pueden ser la frecuencia de administración adecuada (adherencia al horario) o el cumplimiento de las restricciones alimentarias (tomar en ayunas o con comida grasa), entre otros. Tampoco se nos da información sobre el tipo de olvido: si es puntual, relacionado con los fines de semana o si son interrupciones de tratamiento (número de días completos que no se ha tomado la medicación) (35).

En las ocasiones en las que se ha estudiado el período de seguimiento, se puede distinguir entre varios tipos de incumplimiento:

- Incumplimiento parcial. El paciente se adhiere al tratamiento en algunos momentos (35). Se produce cuando el paciente toma entre el 50 y el 80% de la medicación (37).
- Incumplimiento esporádico. Se da cuando el individuo incumple de forma ocasional. Es más habitual en los ancianos que olvidan tomas o toman dosis menores por miedo a efectos adversos (35). Se los considera cumplidores, pues toman entre el 80% y el 100% de los comprimidos, pero a lo largo del mes suelen incumplir entre 1 y 6 tomas o bien realizan vacaciones farmacológicas (al menos durante 3 días seguidos, no toman la medicación, coincidiendo con viajes y fines de semana) (37).
- Incumplimiento secuencial. El paciente deja el tratamiento durante períodos de tiempo en los que se encuentra bien, pero lo restaura cuando aparecen síntomas (similar al concepto “vacaciones terapéuticas”) (35).
- Cumplimiento de bata blanca. Si el paciente solo se adhiere cuando está cercana una visita médica. Esta actitud, junto con la anterior, se da en enfermedades crónicas como la hipertensión o la dislipemia (35).
- Incumplimiento completo. Se produce cuando el abandono del tratamiento es de forma indefinida. Esta falta de adherencia es más frecuente en jóvenes con enfermedades crónicas, probablemente porque el beneficio del tratamiento se plantea a largo plazo y los gastos y posibles efectos adversos son inmediatos (35).

2.3. Situación actual de la adherencia

El cumplimiento está relacionado con la efectividad, de forma que la adherencia ha de ser prácticamente perfecta para alcanzar el objetivo del tratamiento y, en definitiva, evitar las complicaciones derivadas de la progresión de la patología. Pero no es suficiente con alcanzar una buena adherencia inicialmente, es esencial mantenerla en el tiempo. Tampoco se conoce la magnitud real del problema de la falta de adherencia. Se ha estimado que la adherencia en tratamientos crónicos es baja; de hecho, la OMS la sitúa en torno al 50 %, y otros estudios indican que la prevalencia de la no adherencia varía entre el 25 y el 50 % (35).

Según diferentes estudios entre el 5 y el 20% de las recetas prescritas por los profesionales ni siquiera son retiradas de las oficinas de farmacia y, además, de las que son retiradas, un 20% de los pacientes no recuerda la posología prescrita, lo que condiciona la correcta utilización y, por tanto, un aumento del incumplimiento (26,38). Existen múltiples publicaciones que aportan datos de nuestro entorno referentes a la falta de adherencia tanto en patologías agudas como en crónicas. Considerando el tratamiento antibiótico como ejemplo de tratamiento agudo tipo, diferentes estudios publicados en nuestro país hablan de porcentajes siempre superiores al 30% de incumplimiento, llegando en alguno de ellos a cifras superiores al 60% de incumplimiento. Son también diversos los estudios que han investigado las cifras de incumplimiento terapéutico en diferentes patologías crónicas como la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, la dislipemia, la depresión, etc. Las cifras obtenidas son así mismo preocupantes, con cifras medias de incumplimiento que rondan el 35-50% (26,38).

2.4. Causas del incumplimiento-no adherencia

Entre las causas del incumplimiento existen tres grandes categorías de causas:

1. Relacionados con el paciente:

- Edad: Algunos autores valoran que la adherencia aumenta conforme aumenta la edad, aunque no hay consenso en la literatura (39-40). Normalmente, ser anciano está asociado a un aumento de morbilidad y de deterioro cognitivo, lo que aumenta el riesgo de incumplimiento terapéutico (41).

- Género: En algunos estudios se ha observado que el género femenino tiene más riesgo de ser no adherente que el género masculino, considerando que la menor adherencia en mujeres es debido al papel de cuidadora principal de la familia, de forma que tienen menos tiempo y energía para su propio cuidado personal (39).
- Enfermedades mentales: Se asocian con un incremento en el riesgo de no adherencia. Los mecanismos que pueden influir son la falta de motivación, la falta de atención, la memoria, el deterioro cognitivo, la disminución del autocuidado y las autolesiones (42).
- Zona de vivienda: Sobre este aspecto no hay mucha concordancia. Algunos estudios afirman que vivir en el medio rural aumenta el riesgo de cumplimiento en comparación a zonas urbanas (43-44). En cambio otros autores afirman que no existen diferencias significativas sobre la adherencia en mayores de 65 años que viven en el medio rural o en el urbano (26).
- Estado civil: Hay pruebas contradictorias acerca de si vivir sólo o no estar en pareja se asocian con adherencia en los mayores de 65 años (45). En algunos estudios se ha observado que vivir acompañado se asocia a una mayor adherencia (46).
- Nivel educacional: Algunos estudios consideran que el nivel educacional tiene un papel en la adherencia (47), aunque otros no han encontrado relación estadísticamente significativa (48). Sin embargo, se considera más importante que los pacientes comprendan el tratamiento (47).
- Nivel socioeconómico: Se relaciona con la capacidad económica para costear la medicación. En cuanto a este aspecto hay que valorar que las personas con mayor poder socioeconómico tienen una mayor facilidad para llevar a cabo una adecuada prevención y promoción de la salud en comparación con los de menor poder económico. Por ello, los pacientes con menor nivel económico tienen mayor patología crónica y mayor probabilidad de no adherencia.

- Motivación: La falta de información acerca de la importancia de tomar la medicación (47,49), y a su vez la falta de motivación, de atención y de la memoria, aumentan el riesgo de incumplimiento terapéutico (42). También depende de las ideas y experiencias, tanto propias como de familiares o amigos (50).

2. Relacionados con la enfermedad:

Se cree que el cumplimiento terapéutico puede estar influenciado por factores relacionados con la enfermedad como son el rechazo o aceptación del cuadro clínico, la sintomatología, la gravedad del cuadro y la duración del proceso (26). Se ha valorado que la duración del proceso influye de forma negativa en el cumplimiento, con tasas progresivamente mayores de incumplimiento con la evolución del cuadro clínico. La ausencia de conocimiento sobre la duración del tratamiento también influye de forma negativa, ya que en muchos casos los pacientes piensan que cuando mejoren las cifras de control de la enfermedad, se podrá suprimir el tratamiento (51).

Otros factores que pueden influir son:

- Utilización de los fármacos para *prevención primaria o secundaria*. Se ha visto como en prevención primaria existe una mayor tasa de no cumplimiento que en prevención secundaria. Asimismo la presencia de comorbilidades cardiovasculares o complicaciones derivadas de la enfermedad mejoran la adherencia (52-53).

Esto se puede deber a la baja percepción de enfermedad que se da en la prevención primaria (51). En la prevención primaria el paciente se encuentra asintomático, aún no ha sufrido ningún evento ni ninguna patología, por lo que el paciente puede que no valore la necesidad de tratamiento y no se adhiera de forma adecuada al mismo. Mientras que en la prevención secundaria el paciente ha tenido un evento y se toma la medicación para evitar las complicaciones del mismo. Al tener la enfermedad o haber tenido una complicación sintomática, el paciente ya es consciente de la patología y de la necesidad de la toma de medicación, de tal forma que se adhiere en mayor medida al tratamiento. Este hecho se ha comprobado en los pacientes con mayor riesgo cardiovascular que presentaban una mayor adherencia al tratamiento, debido a una mayor

conciencia de la importancia del tratamiento por parte del paciente y su médico de atención primaria, así como a un aumento de la motivación para seguir el curso del tratamiento (42).

En el caso de las estatinas, la mala adherencia es común en la población de prevención primaria con frecuentes discontinuaciones tempranas (51). En cambio en los pacientes con historia de eventos cardiovasculares, hipertensión o diabetes presentan una mayor adherencia que individuos sin esas patologías (54). En cuanto a la toma de antihipertensivos, se ha observado que si coexisten complicaciones cardiovasculares, como la enfermedad coronaria, la insuficiencia cardíaca o arritmias, hay unos mayores niveles de adherencia (42). Sobre el consumo de antidiabéticos también se ha objetivado como la adherencia y persistencia a los mismos era mayor en aquellos casos en los que los pacientes habían presentado una complicación o presentaban otras comorbilidades (55).

- Presencia de sintomatología. La sintomatología influye de forma positiva en el cumplimiento terapéutico. Al presentar sintomatología los pacientes son más conscientes de la enfermedad y toman la medicación para evitarlos, por lo que se adhieren más al tratamiento (50). Así, es fácil de entender que existan altas tasas de incumplimiento en procesos asintomáticos, como la dislipemia (26).
- Enfermedades crónicas. Las enfermedades crónicas precisan de un tratamiento a largo plazo, y en general son las que presentan mayores índices de incumplimiento con respecto a las enfermedades agudas (27). Esto puede deberse a que con el tratamiento a largo plazo es más probable que haya una interrupción del mismo que con tratamientos de corta duración. Este hecho se relaciona con la complejidad del tratamiento que es inversamente proporcional a la adherencia terapéutica (42).

Debido a la ausencia de conocimiento sobre la enfermedad y de su evolución, muchos pacientes dejan de tomar la medicación cuando se normalizan las cifras de control de la enfermedad, como por ejemplo la tensión arterial, los niveles de colesterol o la glucemia. Al abandonar el tratamiento no se controla la enfermedad y aparecen las complicaciones de la misma, aumentando la morbimortalidad. Por este motivo es necesario incidir en la información sobre

las enfermedades crónicas y la necesidad del mantenimiento del tratamiento a largo plazo.

- Aparición efectos adversos o interacciones farmacológicas. Se trata de un importante factor de baja adherencia y persistencia que conlleva a un abandono del tratamiento, aunque en la mayoría de los casos se sustituirá por otro fármaco (56-58).

3. Relacionados con el tratamiento:

El incumplimiento terapéutico puede deberse a la complejidad del tratamiento y es mayor en los que implican modificaciones en el estilo de vida, cambios de hábitos o medidas dietéticas (26). Se ha visto como la complejidad del tratamiento es inversamente proporcional a la adherencia (42), sobre todo en pacientes de mayor edad con trastornos mentales en los cuales se ha observado que tienen dificultad para seguir las instrucciones del tratamiento (50). Los factores que contribuyen a la complejidad incluyen un gran número de fármacos co-prescritos, medicación dispensada de forma no sincronizada, la frecuencia de la administración, variabilidad en las dosis y la necesidad de instrucciones especiales para tomar la medicación (42).

- Frecuencia de administración: En un estudio se determinó que no había diferencias estadísticamente significativas en la adherencia al tratamiento entre una dosis (79%) o dos al día (69%), pero aumentando la frecuencia a 3 o 4 veces la adherencia descendía a un 65 y un 51% respectivamente (33). Esto puede deberse a que con un aumento de la frecuencia de la toma, aumenta el riesgo de un olvido de una dosis y por lo tanto, una disminución de la adherencia.
- Número de fármacos co-prescritos: En un estudio realizado sobre adherencia al tratamiento con antihipertensivos en la Comunidad Autónoma de Aragón, se observó que tener prescritos más de 5 fármacos aumentaba el riesgo de no adherencia (42). Sin embargo, en otros estudios no se observó una relación significativa entre mayor número de fármacos y adherencia (59).
- Número de enfermedades crónicas: El efecto sobre la adherencia terapéutica de la presencia de múltiples enfermedades crónicas o multimorbilidad ha sido ampliamente estudiado, valorándose la presencia de asociaciones positivas entre enfermedades y la adherencia o la persistencia a la medicación, como fue

estudiada por O'Shea et al. 2013 (59). En un estudio sobre hipolipemiantes, la adherencia aumentó del 56% en los pacientes con una sola comorbilidad crónica al 72% en pacientes con 3 o más comorbilidades (58). Por el contrario, algunos estudios han demostrado que la presencia de otras comorbilidades está asociada a una disminución de la adherencia (60).

- Efectos adversos: Se han realizado estudios que advierten que hay riesgo de discontinuación con la percepción de efectos adversos (56-58).
- Objetivar una falta de eficacia al tratamiento. Los tratamientos, por ejemplo, para la hipertensión arterial, diabetes, dislipemia y osteoporosis sirven para evitar las complicaciones a largo plazo y para el control evolutivo de la enfermedad. Este tipo de tratamientos no suele mejorar la sintomatología, por lo que puede darse el caso que debido a la persistencia de sintomatología el paciente crea que el tratamiento no está realizando efecto y decida abandonarlo. Por ejemplo, la presencia de dolor en osteoporosis no mejora con el tratamiento antiosteoporótico, por lo que al creer en falta de eficacia, los pacientes pueden abandonar el tratamiento. Esto se evitaría a través de la explicación sobre los objetivos de tratamiento y la propia enfermedad.

4. Relacionados con el profesional

- Relación médico-paciente: diferentes estudios han demostrado que existe un mayor cumplimiento terapéutico si existe una estrecha relación entre ambos. No es únicamente importante la relación con el médico, sino también con otros profesionales encargados de la atención del paciente, entre los que destaca el personal de enfermería (26,40,50), y el farmacéutico (61).
- Ausencia de explicación de la enfermedad y de la necesidad del cumplimiento del tratamiento para mayor eficacia. En esto influye la relación médico-paciente y el grado de supervisión al tratamiento, ya que aquellos pacientes que consideran que son atendidos el tiempo suficiente o que se supervisa periódicamente su medicación tienden a ser mejores cumplidores (26). El límite de tiempo para las consultas de atención primaria puede llegar a limitar la posibilidad que se produzca una correcta comunicación con el paciente y que éste pueda resolver las dudas sobre el tratamiento.

2.5. Consecuencias de la no adherencia

El cumplimiento del tratamiento es un vínculo clave entre el proceso y el resultado en la atención médica (50). Por ello, el incumplimiento terapéutico presenta diversas e importantes repercusiones negativas que han llevado a afirmar a la OMS, a través de un informe técnico, que “aumentar la adherencia terapéutica puede tener un impacto más grande en la salud que cualquier avance en las terapias [...]” (26).

Una adherencia subóptima a los tratamientos farmacológicos prescritos es frecuentemente el principal obstáculo en el éxito de la terapia, sobre todo en aquellos pacientes que no presentan sintomatología, en tratamientos prolongados y en prevención primaria. Esta baja adherencia es altamente prevalente y según la OMS, se asocia con un incremento en la mortalidad y morbilidad de los pacientes así como con un incremento del gasto sanitario en los sistemas de salud (34, 62-63). Además se relaciona con un empeoramiento de la calidad de vida, un aumento del número de hospitalizaciones y de las urgencias (34,52). El bajo cumplimiento terapéutico es especialmente frecuente en las enfermedades crónicas, cuando el paciente se encuentra bien controlado (y puede creer que está curado) y en los ancianos (41), ya que en este grupo de población la prevalencia de enfermedades crónicas es mayor. Hay que tener en cuenta que el incumplimiento puede causar síntomas indeseables, pudiendo añadir otros fármacos para su control si no son detectados como síntomas derivados del incumplimiento, lo que aumenta la polifarmacia y empeora la seguridad del paciente. Es por todo ello que se considera que la ausencia de adherencia al tratamiento es un problema de salud pública (48,50,52,64).

2.6. Evaluación de la adherencia

Los métodos que estudian la adherencia pueden ser directos (basados en la determinación del medicamento, de alguno de sus metabolitos o del marcador incorporado a ellos en alguno de los fluidos orgánicos del paciente) e indirectos, entre los que destacan: recuento de formas farmacéuticas (por ejemplo comprimidos), recuento de comprimidos a través de monitores electrónicos de control de medicación (MEMS), cumplimiento autocomunicado según metodología de Haynes y Sackett, test de Morisky-Green, asistencia a citas programadas, valoración del conocimiento del enfermo sobre su enfermedad (test de Batalla), grado de control de la presión arterial en la hipertensión arterial o de otros parámetros dependiendo de la enfermedad (como la glucemia o hemoglobina glicosilada en diabetes, o el colesterol en dislipemia), juicio subjetivo del médico y valoración de las recetas retiradas de la farmacia o recetas prescritas al paciente (37).

Uno de los más utilizados es el Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-8), que es una escala que puede realizar el propio paciente y proporciona datos del comportamiento del paciente asociados a la adherencia, que puede ser no intencionales (olvidos) o intencionales (65). Este método, que fue desarrollado originalmente para valorar el cumplimiento de la medicación en pacientes con hipertensión arterial, y que está validado para diversas enfermedades crónicas, valora como cumplidores a los pacientes que respondieron adecuadamente a las cuatro preguntas siguientes: “¿se olvida alguna vez de tomar los medicamentos?, ¿toma los medicamentos a la hora indicada por su médico?, cuando se encuentra bien, ¿deja de tomar la medicación?, si alguna vez se encuentra mal, ¿deja usted de tomarla?” (37). En cuanto a calcular la adherencia desde bases de datos, se utiliza la tasa de posesión de medicación (MPR: Medication Possession Ratio) o la proporción de días cubiertos (PDC). PDC es la proporción de días que un paciente tiene un medicamento disponible en un período determinado de tiempo (62,66). MPR se define como la relación entre el número de días que el medicamento podría durar si se tomara la dosis prescrita, considerando el número de recetas dispensadas en el período de observación (56,62,66). MPR es el método gold standard para calcular adherencia, y se calcula en función del total de días que el paciente tendría cubiertos de medicación durante un año, dividido para 365 días, y estima el porcentaje ($100 \times \sum (\text{días cubiertos con medicación}) / 365$). MPR se expresa en forma de porcentaje y según la definición de Haynes, se considera adherencia cuando MPR es $\geq 80\%$, y no adherente cuando MPR es $<80\%$ (32,41-42).

2.7. Discontinuación terapéutica o persistencia

La persistencia, que es la tercera fase de la adherencia, se define como la longitud de tiempo en la que un individuo permanece en terapia o el tiempo desde el inicio del tratamiento hasta la interrupción del mismo (27,66). Se considera un factor primario en determinar el éxito de una terapia a largo plazo, con relevante importancia en las enfermedades asintomáticas y/o crónicas donde el tratamiento es prolongado (62). El hecho de continuar con el tratamiento como se prescribe, es consistente con la definición de persistencia. Se calcula (Figura 4) tras la fecha de inclusión en el estudio hasta que el paciente abandona el tratamiento. La interrupción se produce cuando el período entre el final de la cobertura de una receta y la fecha de la siguiente dispensación es mayor que la distancia permitida (gap), incluso si más tarde se reanuda el tratamiento. El gap permitido es variable, por lo que en distintos estudios se han utilizado diferentes gap, todos ellos validados: gap 30 días (63), gap 60 días (41,63), gap 90 días (60,62-63), e incluso 1.5 tiempos la duración de la receta (44). Los pacientes son clasificados como

persistentes o no. Se considera no persistencia o discontinuación cuando el periodo entre la finalización de una receta y el inicio de la siguiente es superior al gap, y son considerados no persistentes si tienen al menos una discontinuación. También se mide el tiempo de persistencia en días desde el inicio del tratamiento a la fecha de discontinuación o la tasa de persistencia que se calcula dividiendo el número de días que el paciente ha sido persistente entre el número de días del periodo de seguimiento.

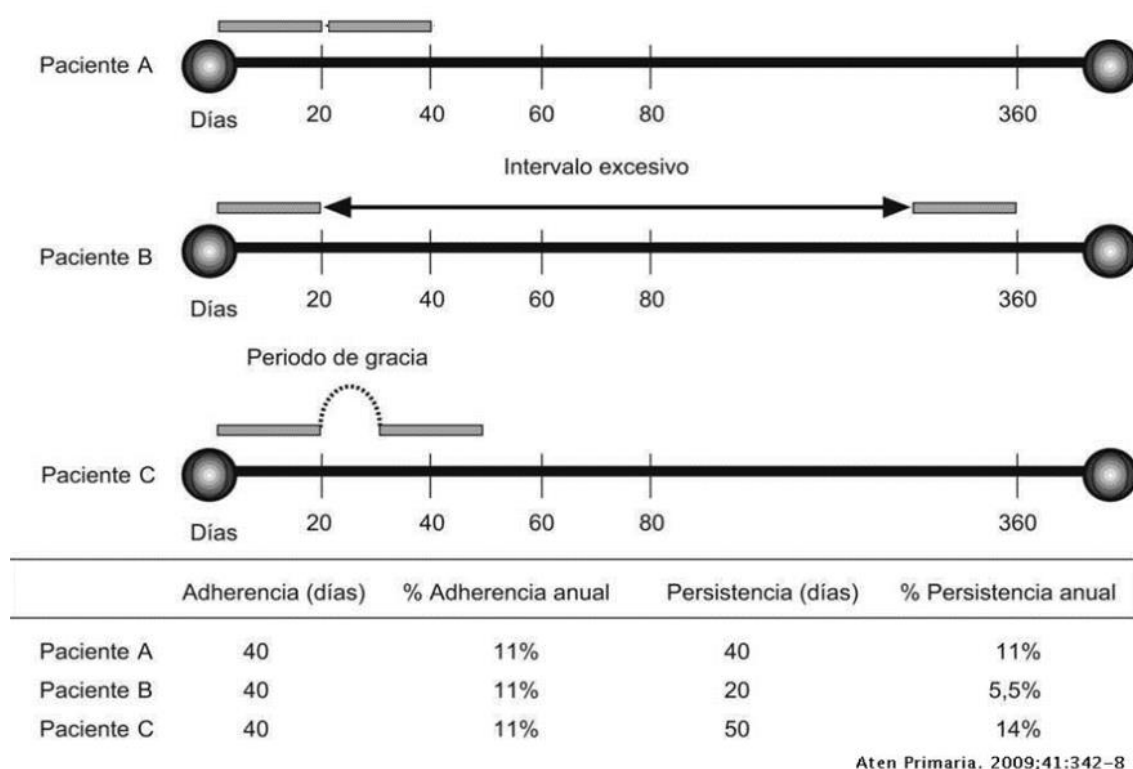


Figura 4: Definición de adherencia, persistencia y periodo de gracia (adaptación de una modificación de Dailey et al). Se puede establecer para cada individuo un periodo de gracia o intervalo permitido para obtener o recargar la medicación prescrita (en este caso, 10 días). Si el paciente excede este intervalo predeterminado, se considera que no es persistente. La tasa de adherencia y de persistencia se calculan dividiendo el número de días que el paciente ha sido adherente o persistente respectivamente, entre el número de días del periodo de seguimiento (en este caso, 360 días). Reproducido por: Dilla T., Valladares A. et al. Adherencia y persistencia terapéutica: causas, consecuencias y estrategias de mejora. Atención Primaria. 2009; 41(6):342-348.

2.8. Adherencia terapéutica en la diabetes mellitus tipo 2

En esta tesis nos vamos a centrar en el estudio de la adherencia al tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 debido a su alta prevalencia. Es una enfermedad considerada como uno de los grandes problemas de salud de la población mundial (67). El estudio Di@bet.es realizado en la población española por Soriguer et al. en 2011 observó que al menos un 30% de la población

estudiada tenía una alteración en la glucemia, con una prevalencia de la diabetes mellitus ajustada por sexo y edad del 13.8% (95% CI 12.8, 14.7%). Pero aun así muchos pacientes desconocen su diagnóstico por lo que la prevalencia podría ser hasta el doble según las estimaciones de varios estudios (68).

Entre los factores relacionados con esta alta prevalencia se encuentran los hábitos de vida (como una dieta inadecuada, insomnio y baja actividad física), obesidad, aumento de la esperanza de vida y los cambios sucesivos en los criterios de diagnóstico (69).

La diabetes mellitus es una enfermedad crónica que requiere un tratamiento continuo y a largo plazo por lo que, en los últimos años, se han comercializado nuevos antidiabéticos orales para lograr el control glucémico, con una eficacia, coste o mecanismo de acción diferente. El gran aumento de la prevalencia de la diabetes mellitus tipo 2 y la variabilidad en las opciones de tratamiento han supuesto un aumento en la utilización de antidiabéticos, observándose en varios estudios un cambio en los patrones de prescripción de estos fármacos (70).

Uno de los principales objetivos actuales de la salud pública es la mejoría del manejo clínico de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2. En este sentido, aumentar la adherencia al tratamiento se considera una de las principales prioridades, ya que una baja adherencia se relaciona con una baja efectividad del tratamiento, empeorando el control glucémico. Este inadecuado control de la diabetes aumenta el riesgo de aparición de complicaciones macrovasculares y microvasculares (71), lo que a su vez aumenta el riesgo de multimorbilidad y empeora la calidad de vida (34).

Por otra parte, la comorbilidad con otras enfermedades crónicas está presente en la mayoría de los pacientes con diabetes, y en varios estudios se ha sugerido que el aumento del número y la gravedad de estas comorbilidades puede afectar a la adherencia al tratamiento de esta enfermedad crónica (44,59).

2.9. Conclusiones de la adherencia terapéutica

La OMS estima que un 50% de la población con enfermedades crónicas no toma su medicación de la forma prescrita. Este incumplimiento en pacientes con enfermedades crónicas y sobre todo con multimorbilidad puede causar síntomas indeseables, pudiendo añadir otros fármacos para su control si no son detectados como síntomas derivados del incumplimiento, lo que aumenta la polifarmacia y empeora la seguridad del paciente, aumentando la morbimortalidad y

empeorando la calidad vida. Por ello son necesarios estudios que valoren la relación de la multimorbilidad y polifarmacia con la adherencia terapéutica.

La diabetes mellitus tipo 2 es una de las enfermedades crónicas más prevalentes, cuyo manejo supone un reto para el sistema sanitario. Un buen control del tratamiento en los pacientes con diabetes mellitus es importante, ya que un inadecuado control aumenta la presencia de complicaciones macro y microvasculares, aumentando la morbimortalidad y el gasto sanitario. A su vez, se ha valorado que la presencia de otras enfermedades crónicas podría tener relación con una inadecuada adherencia a su tratamiento. Por ello, el estudio de la adherencia terapéutica en la diabetes mellitus y su relación con la multimorbilidad y polifarmacia puede suponer la puesta en marcha de estrategias para asegurar un buen control de esta enfermedad crónica y de sus consecuencias.

MEMORIA

MEMORIA

1. Objetivos

1.1. Objetivo general

Avanzar en el conocimiento de la multimorbilidad y polifarmacia, a través del estudio de la relación entre las diferentes enfermedades crónicas y fármacos, y su papel en la adherencia terapéutica en las enfermedades crónicas más prevalentes, a través de datos clínicos reales procedentes de grandes bases de datos poblacionales.

1.2. Objetivos específicos

1. Determinar la presencia de asociaciones sistemáticas entre enfermedades crónicas y fármacos en forma de patrones de multimorbilidad y polifarmacia, y valorar la presencia de interacciones medicamentosas y de cascada terapéutica.
2. Estudiar la relación de la multimorbilidad y polifarmacia con la adherencia terapéutica en las enfermedades crónicas con alto riesgo cardiovascular más prevalentes.
3. Caracterizar el patrón de tratamiento de la diabetes mellitus en la población de Aragón, la persistencia al tratamiento y la influencia en ella de la multimorbilidad y polifarmacia.
4. Comparar el patrón de uso de antidiabéticos y los factores que afectan a su persistencia entre España (Aragón) e Italia (Campania).

2. Metodología

Esta tesis se compone de cuatro estudios observacionales realizados a partir de grandes bases de datos poblacionales, los cuales tienen como función responder a cada uno de los objetivos propuestos.

Los tres primeros objetivos específicos se realizan con datos de la Cohorte EpiChron. Esta cohorte consta de información demográfica, clínica, de dispensación de fármacos, uso de servicios y resultados en salud, procedente de la historia clínica y de bases de datos clínico-administrativas de los usuarios del Sistema Aragonés de Salud (1.3 millones de habitantes). La población de esta Cohorte EpiChron es de 1,253,292 individuos (enero 1, 2011), por lo que representa aproximadamente al 98% del total de habitantes de esta región. El perfil basal y la metodología usada en la conformación de esta cohorte fue publicada en 2018 en la revista *International Journal of Epidemiology* (72) y consta de la aprobación del Comité de Ética de la Investigación de la Comunidad Autónoma de Aragón (CEICA; PI17/0024).

El cuarto objetivo se responde con el estudio comparativo de los patrones de uso de antidiabéticos y la persistencia al tratamiento de este grupo farmacológico en la región de Campania, Italia, que fue realizado durante mi estancia en el Centro Interdepartamental de Investigación en Farmacoeconomía y Farmacoutilización (CIRFF) de la Universidad Federico II de Nápoles, Italia. El CIRFF es una agencia regional que se encarga de la realización de estudios epidemiológicos a través de bases de datos clínico-administrativas de la región de Campania, situada en el sur de Italia, y representa al 10% de la población italiana, con 5.9 millones de habitantes.

La documentación de esta tesis doctoral ha sido evaluada y aprobada por el CEICA el 11 de abril de 2018 (PI18/083). Por tratarse de un estudio de cohortes con selección inicial retrospectiva no ha sido posible recabar el consentimiento informado de los pacientes. Además, los estudios realizados en la cohorte EpiChron cuentan a su vez con la aprobación del CEICA de forma individual:

- Menditto E, Gimeno Miguel A, Moreno Juste A, Poblador Plou B, Aza Pascual-Salcedo M, Orlando V, et al. Patterns of multimorbidity and polypharmacy in young and adult population: Systematic associations among chronic diseases and drugs using factor analysis. *PLoS One*. 2019;14(2): e0210701. Aprobado por el CEICA el 28 de febrero de 2018 (PI 18/041).

- Moreno Juste A, Gimeno Miguel A, Poblador Plou B, González Rubio F, Aza Pascual-Salcedo MM, Menditto E, et al. Adherence to treatment of hypertension, hypercholesterolaemia and diabetes in an elderly population of a Spanish cohort. Med Clin (Barc). 2019;153(1):1–5. Aprobado por el CEICA el 30 de marzo de 2016 (PI 16/088).
- Moreno-Juste A, Poblador-Plou B, Aza-Pascual-Salcedo MM, González-Rubio F, Malo S, Librero López J, Pico-Soler V, Giménez Labrador E, Mucherino S, Orlando V, Menditto E, Prados-Torres A, Gimeno-Miguel A. Initial therapy, regimen change and persistence in a Spanish cohort of newly treated type 2 diabetes patients: a retrospective, observational study using real-world data. International Journal of Environmental Research and Public Health 2020;17 (10):3742. Aprobado por el CEICA el 13 de diciembre de 2017 (PI 17/0361).

Los datos extraídos para el estudio del patrón de uso de antidiabéticos realizado en la región de Campania cuentan con la aprobación ética a través de un decreto regional que permite al CIRFF la realización de investigaciones haciendo uso secundario de datos procedentes de bases de datos clínico-administrativas (DGRC nº 276 23/05/2017).

A continuación, se resumen los principales aspectos metodológicos y estadísticos referentes a cada objetivo específico, a su vez vinculados a cada uno de los artículos que componen esta tesis.

Objetivo 1: Determinar la presencia de asociaciones sistemáticas entre enfermedades crónicas y fármacos en forma de patrones de multimorbilidad y polifarmacia, y valorar la presencia de interacciones medicamentosas y de cascada terapéutica

Estudio observacional retrospectivo realizado en la Cohorte EpiChron. Se incluyeron todos los individuos hasta los 65 años de edad que habían recibido al menos una prescripción terapéutica durante 2015. Se consideraron como variables la edad, el género, todos sus diagnósticos crónicos de las bases de datos de atención primaria y hospitalaria, y los fármacos dispensados durante 2015. Los diagnósticos crónicos fueron codificados según la Clasificación Internacional de Atención Primaria y la Clasificación Internacional de Enfermedades y, posteriormente, se unificaron en Expanded Diagnostic Clusters (EDC) utilizando el software Johns Hopkins ACG®System (versión 11.0, The Johns Hopkins University, Baltimore, MD, EE. UU.). Los fármacos fueron codificados según el Sistema de Clasificación Anatómica Terapéutica Química (ATC) (73).

En primer lugar, se realizó un estudio descriptivo de las enfermedades crónicas y fármacos dispensados para cada género y grupo de edad (0–14, 15–44, y 45–65 años). Los patrones de multimorbilidad y polifarmacia fueron identificados utilizando un análisis factorial exploratorio basado en relaciones tetracóricas entre los diagnósticos y los fármacos dispensados. La extracción de los factores se realizó utilizando el método de factor principal, y se aplicó una rotación oblicua de Oblimin para facilitar la interpretación de los resultados. El análisis fue estratificado también por género y edad, incluyendo, para cada grupo, las enfermedades con una prevalencia mayor del 1%, y así aumentar la relevancia epidemiológica. Para determinar qué enfermedades y fármacos conformaban cada patrón, se seleccionaron las enfermedades y fármacos puntuaciones mayores de 0.30 en cada factor (umbral tradicionalmente usado para aceptar una variable como parte de un factor o patrón), y las puntuaciones entre 0.25-0.30 fueron incluidas si se consideraban relevantes clínicamente. Los resultados fueron valorados por un equipo clínico multidisciplinar que identificó y denominó los patrones y evaluó la presencia de interacciones fármaco-fármaco, interacciones fármaco-enfermedad y cascada terapéutica.

Objetivo 2: Estudiar la relación de la multimorbilidad y polifarmacia con la adherencia terapéutica en las enfermedades crónicas con alto riesgo cardiovascular más prevalentes

Estudio observacional transversal retrospectivo realizado en la Cohorte EpiChron, en el que se seleccionaron aquellos pacientes de la cohorte de más de 64 años de edad que iniciaron una prescripción en monoterapia entre el 1 de julio y el 31 de diciembre de 2010 de: a) un fármaco antidiabético oral (Biguanidas, ATC A10BA, Sulfonilureas, A10BB, Inhibidores de la alfa-glucosidasa, A10BF, tiazolidinedionas, A10BG, Inhibidores de la dipeptil peptidasa 4 (inhibidores de DPP4), A10BH, u otros antidiabéticos orales, A10BX); b) un fármaco hipolipemiente (Inhibidores de la HMG-CoA reductasa, C10AA, Fibratos, C10AB, Secuestrantes de ácidos biliares, C10AC, u otros modificadores de lípidos, C10AX); o c) un fármaco antihipertensivo del sistema renina-angiotensina (Inhibidores del enzima convertasa angiotensina monofármacos, C09AA, o Antagonistas de la angiotensina II monofármacos, C09CA). Se excluyeron aquellos pacientes: a) con algún fármaco del mismo grupo a estudio prescrito en los seis meses anteriores a su inclusión en el estudio; b) que no mantuvieron la monoterapia, por necesitar más de un principio activo, formulado tanto en combinación farmacológica como por separado; c) sin un año de datos validados de la prescripción del fármaco; o d) con una única dispensación del fármaco a estudio.

Los pacientes fueron clasificados según el fármaco de inicio. Para cada grupo farmacológico se recogió la información de las variables demográficas, el número de fármacos co-prescritos, número de enfermedades crónicas y presencia de enfermedad mental. Como variable resultado, se cuantificó la adherencia terapéutica mediante MPR. Se realizó para cada grupo farmacológico un estudio descriptivo de la población y de la adherencia terapéutica, considerando adherencia si $MPR \geq 80\%$. Una vez medida la adherencia de los nuevos usuarios para cada grupo de fármaco, se realizó un modelo de regresión logística binaria para valorar la relación entre adherencia (variable dependiente) y las variables independientes: género, edad (estratificada en los tres grupos de edad), número de fármacos co-prescritos, número de comorbilidades crónicas, y presencia de enfermedad mental.

Objetivo 3: Caracterizar el patrón de tratamiento de la diabetes mellitus en la población de Aragón, la persistencia al tratamiento y la influencia en ella de la multimorbilidad y polifarmacia

Estudio observacional y retrospectivo llevado a cabo a través de la Cohorte EpiChron, en el que se incluyeron a pacientes mayores de 14 años que recibieron una prescripción de un fármaco antidiabético entre el 1 de octubre de 2013 y el 30 de septiembre de 2014 (se consideró la fecha de inclusión a la fecha de la primera prescripción), que tenían al menos dos años de datos validados en la base de datos antes de la inclusión en el estudio y un año después, y sin otra prescripción de un antidiabético en los dos años previos a la inclusión en el estudio.

Los nuevos usuarios fueron clasificados según el grupo farmacológico prescrito durante el periodo de estudio: metformina, A10BA, sulfonilureas, A10BB, inhibidores de la DPP-4, A10BH, repaglinida, A10BX y otra monoterapia, que incluye inhibidores de la alfa-glucosidasa, A10BF, tiazolidinedionas, A10BG, y análogos al péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1), A10BJ. Los fármacos inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (inhibidores de SGLT2) no se incluyeron ya que no estaban comercializados en el periodo a estudio. Los pacientes que recibieron combinaciones de fármacos antidiabéticos orales (ATC A10BD) fueron clasificados en el grupo de combinación fija. Los pacientes con dos antidiabéticos prescritos con una diferencia menor a 15 días fueron categorizados como combinación libre.

Se realizó un seguimiento de 365 días desde la primera prescripción, y durante el periodo de seguimiento se incluyó el estudio de adición de otro antidiabético y del cambio por otro grupo farmacológico.

La persistencia se calculó midiendo el gap entre una dispensación y la siguiente, considerando discontinuación (no-persistencia) si el gap entre estas dos variables era superior a 90 días. En este estudio, se realizó un análisis descriptivo de las características de los pacientes y de los patrones de tratamiento antidiabético, así como de las modificaciones en el tratamiento. La persistencia se calculó usando el método Kaplan-Meier, y se desarrolló el modelo de regresión de Cox para estimar el riesgo de discontinuación durante el año de seguimiento.

Objetivo 4: Comparar el patrón de uso de antidiabéticos y su persistencia entre España (Aragón) y la región de Campania en Italia.

Estudio retrospectivo y observacional realizado en las bases de datos clínico-administrativas de la región de Campania, Italia. La metodología utilizada es similar a la empleada en el objetivo tres con una serie de diferencias:

- Se incluyeron a: a) pacientes ≥ 40 años, b) que habían recibido al menos una prescripción de un fármaco antidiabético entre el 1 de enero y el 31 de diciembre de 2016, c) registrados en las bases de datos administrativas 2 años antes y después de ser incluidos en el estudio.
- Se incluyeron en el estudio los fármacos inhibidores de SGLT2. Esta diferencia en su inclusión se debe a que esta familia farmacológica fue comercializada en 2016.
- Como variables se incluyeron (además de la edad, género, si vivían en zona rural o urbana y el número de otros fármacos dispensados), el uso fármacos para enfermedad mental (antiepilépticos, N03A, antipsicóticos, N05A y antidepresivos, N06A), complicaciones macrovasculares y microvasculares (74), y el índice de comorbilidad. El índice de comorbilidad se calculó a través del índice RxRisk que es una medida validada que calcula la comorbilidad individual según los fármacos dispensados (75).
- También se incluyó en el estudio los cambios en la dosis terapéutica, tanto el ascenso como el descenso de la misma.
- Para los cambios de tratamiento y el cálculo de persistencia únicamente se incluyeron los pacientes que iniciaron el tratamiento con metformina y sulfonilureas.
- La persistencia se calculó midiendo el gap entre una dispensación y la siguiente, considerando no-persistencia si el gap entre estas dos variables era superior a 2.5 veces la duración de la prescripción anterior. El número de días cubiertos con medicación se estimó según el número de comprimidos dispensados.

3. Trabajos publicados

3.1. Artículo 1

Menditto E, Gimeno Miguel A, Moreno Juste A, Poblador Plou B, Aza Pascual-Salcedo M, Orlando V, González Rubio F, Prados Torres A. **Patterns of multimorbidity and polypharmacy in young and adult population: Systematic associations among chronic diseases and drugs using factor analysis.** PLoS One. 2019;14(2): e0210701.

Objectives: The objective was to identify the systematic associations among chronic diseases and drugs in the form of patterns and to describe and clinically interpret the constituted patterns with a focus on exploring the existence of potential drug-drug and drug-disease interactions and prescribing cascades.

Methods: This observational, cross-sectional study used the demographic and clinical information from electronic medical databases and the pharmacy billing records of all users of the public health system of the Spanish region of Aragon in 2015. An exploratory factor analysis was conducted based on the tetra-choric correlations among the diagnoses of chronic diseases and the dispensed drugs in 887,572 patients aged ≥ 65 years. The analysis was stratified by age and sex. To name the constituted patterns, assess their clinical nature, and identify potential interactions among diseases and drugs, the associations found in each pattern were independently reviewed by two pharmacists and two doctors and tested against the literature and the information reported in the technical medicinal forms.

Results: Six multimorbidity-polypharmacy patterns were found in this large-scale population study, named as respiratory, mental health, cardiometabolic, endocrinological, osteometabolic, and mechanical-pain. The nature of the patterns in terms of diseases and drugs differed by sex and age and became more complex as age advanced.

Conclusions: The six clinically sound multimorbidity-polypharmacy patterns described in this non-elderly population confirmed the existence of systematic associations among chronic diseases and medications, and revealed some unexpected associations suggesting the prescribing cascade phenomenon as a potential underlying factor. These findings may help to broaden the focus and orient the early identification of potential interactions when caring for multimorbid patients at high risk of adverse health outcomes due to polypharmacy.

RESEARCH ARTICLE

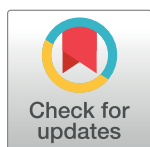
Patterns of multimorbidity and polypharmacy in young and adult population: Systematic associations among chronic diseases and drugs using factor analysis

Enrica Menditto^{1,2}*, Antonio Gimeno Miguel², Aida Moreno Juste^{2,3}, Beatriz Poblador Plou², Mercedes Aza Pascual-Salcedo^{2,3}, Valentina Orlando¹, Francisca González Rubio^{2,3}, Alexandra Prados Torres^{2,3}

1 CIRFF, Center of Pharmacoeconomics, University of Naples Federico II, Naples, Italy, **2** Aragon Health Sciences Institute (IACS), IIS Aragón, REDISSEC ISCIII, Miguel Servet University Hospital, Zaragoza, Spain, **3** Aragon Health Service (SALUD), Zaragoza, Spain

* These authors contributed equally to this work.

* enrica.menditto@unina.it



OPEN ACCESS

Citation: Menditto E, Gimeno Miguel A, Moreno Juste A, Poblador Plou B, Aza Pascual-Salcedo M, Orlando V, et al. (2019) Patterns of multimorbidity and polypharmacy in young and adult population: Systematic associations among chronic diseases and drugs using factor analysis. PLoS ONE 14(2): e0210701. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0210701>

Editor: Miguel Angel Medina, Universidad de Malaga, SPAIN

Received: March 28, 2018

Accepted: December 7, 2018

Published: February 6, 2019

Copyright: © 2019 Menditto et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: The data used in this study cannot be publicly shared, because of restrictions imposed by the Aragon Health Sciences Institute (IACS) and asserted by the Clinical Research Ethics Committee of Aragon (CEICA, ceica@aragon.es). The authors who accessed the data belong to the EpiChron Research Group of IACS, and received permission from IACS to utilize the data for this specific study, thus implying its exclusive use by the researchers

Abstract

Objectives

The objective was to identify the systematic associations among chronic diseases and drugs in the form of patterns and to describe and clinically interpret the constituted patterns with a focus on exploring the existence of potential drug-drug and drug-disease interactions and prescribing cascades.

Methods

This observational, cross-sectional study used the demographic and clinical information from electronic medical databases and the pharmacy billing records of all users of the public health system of the Spanish region of Aragon in 2015. An exploratory factor analysis was conducted based on the tetra-choric correlations among the diagnoses of chronic diseases and the dispensed drugs in 887,572 patients aged ≤ 65 years. The analysis was stratified by age and sex. To name the constituted patterns, assess their clinical nature, and identify potential interactions among diseases and drugs, the associations found in each pattern were independently reviewed by two pharmacists and two doctors and tested against the literature and the information reported in the technical medicinal forms.

Results

Six multimorbidity-polypharmacy patterns were found in this large-scale population study, named as respiratory, mental health, cardiometabolic, endocrinological, osteometabolic, and mechanical-pain. The nature of the patterns in terms of diseases and drugs differed by sex and age and became more complex as age advanced.

appearing in the project protocol approved by CEICA. The EpiChron Group can establish future collaborations with other groups based on the same data. However, each new project based on these data has to be previously submitted to the CEICA to obtain the respective mandatory approval. Potential collaborations should be addressed to the Principal Investigator of the EpiChron Research Group, Alexandra Prados-Torres at sprados@aragon.es.

Funding: This study was supported by a grant from the Aragon Health Sciences Institute (IACS) and IIS Aragón, Spain. English-language editing of the manuscript was provided by American Journal Experts (AJE) service and funded by the University of Naples Federico II, Naples, Italy. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Competing interests: The authors have declared that no competing interests exist.

Conclusions

The six clinically sound multimorbidity-polypharmacy patterns described in this non-elderly population confirmed the existence of systematic associations among chronic diseases and medications, and revealed some unexpected associations suggesting the prescribing cascade phenomenon as a potential underlying factor. These findings may help to broaden the focus and orient the early identification of potential interactions when caring for multimorbid patients at high risk of adverse health outcomes due to polypharmacy.

Introduction

Optimization of drug prescribing is emerging as a mandatory element for healthcare systems [1]. Prescribing is largely based on single-disease evidence-based guidelines, which do not generally consider chronic multimorbidity (i.e., co-occurrence of several chronic diseases within a patient). Consequently, patients are prescribed several drugs following multiple disease-specific guidelines [2].

The resulting polypharmacy, defined as the use of multiple medicines, is not always appropriate. Several studies have shown that inappropriate polypharmacy increases the risk of unnecessary drug use, potential drug-drug and drug-disease interactions, and adverse drug reactions (ADRs) [3–5]. Polypharmacy is often due to the so-called ‘prescribing cascade’, which involves the clinician’s failure to recognize a new medical event as an ADR. In such cases, an additional drug is prescribed to treat the adverse reaction leading to side effects instead of withdrawing or changing the responsible drug, thus creating a vicious circle and adding further risks to multimorbid patients [6–7].

Large-scale population studies aiming to explore real-life patterns of polypharmacy represent a unique opportunity to analyse the complexity of drug prescribing, and explore the existence of systematic associations among drugs. A recent study identified several polypharmacy patterns in a large population, and their clinical interpretation suggested the existence of underlying causal factors that were often related, not to the disease itself, but to the side effects of the prescribed treatments. The study highlighted the need for analyses combining diseases and drugs, as both can be causal and consequent factors of inappropriate drug prescription [8]. Although the burden of chronic diseases and drugs prescribed, and subsequently the risk of interactions among them, increases with age, this problem is not exclusive to the elderly, and research should also focus on younger populations to allow the early identification of potential interactions and the development of prevention strategies.

This large-scale population study aimed to characterize the existence of systematic associations among chronic diseases and drugs in the form of patterns in young and adult populations and to describe and clinically interpret the constituted patterns with a focus on exploring the existence of potential drug-drug and drug-disease interactions and prescribing cascades.

Materials and methods

Study design, data sources, and study population

We conducted a cross-sectional, observational study in the EpiChron Cohort [9] using data from 2015. This cohort integrates anonymized demographic, clinical and drug dispensation information of all users of the public health system in Aragon, a region of north-eastern Spain (1,144,816 inhabitants in 2015).

Patients aged >65 years were excluded from the study to allow focus on young and adult populations. Furthermore, preliminary tests conducted in the elderly revealed that a high number of diseases and drugs present multicollinearity (i.e., linear correlation), leading to the creation of a singular data matrix that invalidates the use of factor analysis. The study population included 887,572 patients, who were stratified into three age groups: 0–14, 15–44, and 45–65 years.

We considered demographic variables (i.e., age and sex), diagnoses of chronic diseases from primary care and hospitals, and dispensed drugs during 2015 from pharmacy billing records. Diagnoses were originally coded according to the International Classification of Primary Care (ICPC) and to the International Classification of Diseases, 9th Revision (ICD-9), and were grouped in the Expanded Diagnostic Clusters (EDC) of the Johns Hopkins ACG System (version 11.0, The Johns Hopkins University, Baltimore, MD, US). All 114 diseases classified as chronic by Salisbury et al [10] were included in the analysis and coded in binary format (i.e., absence/presence of the disease). Additionally, we included rhinitis, according to the recent World Health Organization (WHO) indications [11], and acute lower respiratory tract infection, as it can lead to chronic sequelae. Drugs were coded according to the Anatomical Therapeutic Chemical Classification (ATC) System at the third level to facilitate data processing, also in binary format.

The study was approved by the Clinical Research Ethics Committee of Aragon (CEICA), which waived the requirement for patient consent since data of the EpiChron Cohort are anonymized, and no interventions on individuals were performed.

Statistical analysis

A descriptive analysis of the population was performed by calculating the frequencies of chronic conditions and drugs dispensed in each sex and age group.

Multimorbidity and polypharmacy patterns were identified using exploratory factor analysis based on a correlation matrix to determine which diagnoses and dispensed drugs comprised each pattern. This technique was previously used to cluster chronic conditions [12] and medications [8] separately. We used tetra-choric correlation matrices due to the dichotomous nature of both chronic diagnoses and dispensed drugs. Factor extraction was performed using the principal factor method. An oblique rotation (Oblimin) was applied to facilitate factor interpretation. We used scree plots to determine the number of factors to be extracted in each group. When a clear solution was not obtained by the scree plot, a clinical evaluation of different solutions was conducted by EM, FGR, and MAPS. To determine which EDCs and ATC codes formed each pattern we selected those with scores ≥ 0.30 for each factor, which is the threshold factor loading traditionally used when deciding whether to accept a variable as belonging to a factor [13]. EDCs and ATC codes with scores from 0.25–0.30 were included in a factor if considered relevant and useful in the clinical explanation of the pattern [8]. The factors resulting from this analysis were interpreted as multimorbidity and polypharmacy patterns.

To increase the epidemiological interest of the study, we included in the analysis only EDCs with a prevalence ≥ 1 –2% in each age and sex group. Likewise, ATC codes with a prevalence ≥ 3 –5% in each subgroup were considered for analysis. Some ATCs with lower prevalence were also included based on their potential relevance for interactions or side effects. In contrast, several ATC codes presented multicollinearity with specific EDCs and were discarded to allow statistical analysis. In these cases, ATC codes were manually excluded in the order of the degree of multicollinearity until the factor analysis gave satisfactory results. The list of dispensed drugs was reviewed by two pharmacists (EM, MAPS) and one general practitioner (FGR). Final inclusion and exclusion criteria of EDCs and ATC codes are specified for each sex and age group.

In children aged 0–14 years, EDCs with a prevalence $\geq 1\%$ and ATC codes with a prevalence $\geq 3\%$ were included, except for vitamins A and D, including combinations of the two. Propulsives, decongestants and antiallergics, psychostimulants, agents used for attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) and nootropics, drugs for peptic ulcer and gastro-esophageal reflux disease, and antiepileptics, were also included regardless of their prevalence based on their potential to cause ADRs.

In patients aged 15–44 years, EDCs with a prevalence $\geq 2\%$ and ATC codes with a prevalence $\geq 3\%$ were included, except for lipid modifying agents due to collinearity with disorders of lipid metabolism. Antiepileptics, antipsychotics, corticosteroids for systemic use, thyroid preparations, opioids, anti-inflammatory agents and anti-infective in combination, antithrombotic agents, and antimigraine preparations, were included regardless of their prevalence.

For women aged 45–65 years, EDCs with a prevalence $\geq 2\%$ and ATC codes with a prevalence $\geq 5\%$ were included, except for lipid modifying agents, thyroid preparations and iron preparations, due to collinearity with disorders of lipid metabolism, thyroid disease, iron deficiency and other deficiency anaemias, respectively. For men aged 45–65 years, the same inclusion criteria were used, but lipid modifying agents, blood glucose lowering drugs excluding insulins, angiotensin-converting enzyme inhibitors, combinations of angiotensin II antagonist, beta blocking agents, and antigout preparations, were excluded due to collinearity with disorders of lipid metabolism, diabetes, hypertension, and gout.

Sample adequacy was evaluated using the Kaiser-Meyer-Olkin (KMO) test. Only values > 0.60 were considered as acceptable. Additionally, as a measure of the model's goodness-of-fit, we calculated the proportion of cumulative variance, which describes the data variability explained by the patterns. All statistical analyses were conducted in STATA (Version 12.0, StataCorp LLC, College Station, TX, US).

Denomination and clinical nature of the patterns

To assess the clinical nature of the patterns identified by statistical criteria, and to identify potential interactions among diseases and drugs within the patterns, three consecutive steps were followed. First, the associations found in each pattern were independently reviewed by two pharmacists (EM and MAPS) and two doctors (FGR and APT) from the research team and with proven expertise to look for potential inappropriate medication, prescribing cascade, and drug-drug, drug-disease, and disease-disease interactions. Second, a consensus meeting was held to discuss and resolve discrepancies and to name the patterns based on their clinical nature. Third, the findings were tested against the literature and the information reported in the technical medicinal forms.

Results

The mean number of concomitant diseases increased with age, from one condition registered in children aged 0–14 years to almost three conditions in adults aged 45–65 years (Table 1). The number of dispensed drugs followed the same trend and increased from two medications in children to almost four dispensations in adults aged 45–65.

Multimorbidity and polypharmacy patterns

Six different patterns of multimorbidity and polypharmacy were identified in the study population, named respiratory, mental health, cardiometabolic, endocrinological, osteometabolic, and mechanical pain, according to their clinical nature. Respiratory, mental health, and cardiometabolic patterns occurred in both men and women. Endocrinological and osteometabolic patterns appeared only in women, whereas the mechanical pain pattern appeared exclusively

Table 1. Mean number of chronic diseases^a and dispensed drugs^b according to age and sex groups.

		Women	Men	Total
0–14 years	N (%)	78,534 (8.85)	82,893 (9.34)	161,427 (18.2)
	Chronic diseases (95% CI)	1.00 (1.00–1.01)	1.12 (1.11–1.12)	1.06 (1.05–1.07)
	Dispensed drugs (95% CI)	2.16 (2.15–2.18)	2.27 (2.26–2.29)	2.22 (2.21–2.23)
15–44 years	N (%)	205,122 (23.1)	190,658 (21.5)	395,780 (44.6)
	Chronic diseases (95% CI)	1.47 (1.46–1.47)	1.14 (1.14–1.15)	1.31 (1.31–1.32)
	Dispensed drugs (95% CI)	2.67 (2.66–2.68)	1.78 (1.77–1.78)	2.24 (2.23–2.25)
45–65 years	N (%)	168,587 (19.0)	161,778 (18.2)	330,365 (37.2)
	Chronic diseases (95% CI)	3.06 (3.04–3.07)	2.48 (2.47–2.49)	2.77 (2.76–2.78)
	Dispensed drugs (95% CI)	4.34 (4.32–4.36)	3.42 (3.41–3.44)	3.89 (3.88–3.90)
Total	N (%)	452,243 (51.0)	435,329 (49.0)	887,572 (100)
	Chronic diseases (95% CI)	1.98 (1.97–1.98)	1.63 (1.63–1.64)	1.81 (1.81–1.81)
	Dispensed drugs (95% CI)	3.20 (3.19–3.21)	2.48 (2.47–2.49)	2.85 (2.84–2.86)

Abbreviations: CI, confidence interval; N, number of patients.

^a According to Salisbury et al.; rhinitis and acute lower respiratory tract infection were also included.

^b ATC (Anatomical Therapeutic Chemical Classification) codes at the third level.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0210701.t001>

in men (Table 2). Three different variants were described in the respiratory pattern: a generic one, a pattern with acute infection, and a respiratory pattern with an asthma-allergic component. The nature of the patterns in terms of diseases and drugs differed depending on sex and age. The patterns found in each age and sex group are described below. The scree plots are reported in S1 and S2 Figs and the factor scores in S1 Table.

Boys aged 0–14 years. This age and sex group had a KMO sampling adequacy index of 0.740. The proportion of cumulative variance explained by the patterns was 0.356. The scree plot and clinical evaluation indicated the extraction of three factors (Table 3). Factor 1 clustered acute respiratory infection and a pharmacological pattern for the symptomatic treatment with corticoids, inhaled beta-adrenergic agonists, antipyretics, antihistamines, and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). Antibiotics (i.e., macrolides and penicillin antibiotics) could be present to treat the potential bacterial superinfection [8]. The potential therapeutic cascades identified in this pattern were: a) antifungal drugs for the treatment of candidiasis secondary to antibiotics [8] and corticoids inhalers [14]; b) electrolytes for the treatment of gastroenteritis dehydration after use of antibiotics [14]; and c) anxiolytics, supposedly prescribed for the symptomatic treatment of the potential side effects of adrenergic inhalants (e.g., tachycardia, hyperactivity, and insomnia) dispensed for the symptomatic treatment of acute respiratory infection [14]. As potential drug-drug interactions (DDIs) we observed the combined use of NSAIDs and corticoids [15].

Table 2. Multimorbidity and polypharmacy patterns identified in each age and sex group.

	0–14 years	15–44 years	45–65 years
Women	Respiratory-acute infection	Mental health	Mental health
	Respiratory-asthma-allergic	Respiratory	Respiratory
	Mental health	Endocrinological	Cardiometabolic
			Osteometabolic
Men	Respiratory-acute infection	Mental health	Mental health
	Respiratory-asthma-allergic	Mechanical pain	Cardiometabolic
	Mental health	Respiratory	Respiratory

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0210701.t002>

Table 3. Patterns of chronic diseases (EDC codes) and drugs (ATC codes) and loading factor scores in boys aged 0–14 years. Diseases are highlighted in bold.

EDC/ATC	Disease/Drug	Factor 1	Factor 2	Factor 3
H02A	Corticosteroids for systemic use, pain	0.6877		
RES02	Acute lower respiratory tract infection	0.6748		
R03A	Adrenergics, inhalants	0.6683	0.3420	
J01C	Beta-lactam antibacterials, penicillins	0.5854		
R03B	Other drugs for obstructive airway diseases, inhalants	0.5520	0.4091	
N02B	Other analgesics and antipyretics	0.5332		
J01F	Macrolides, lincosamides and streptogramins	0.5120		
N05B	Anxiolytics	0.4556		
S01A	Anti-infective	0.4545		
D07A	Corticosteroids, plain	0.4018		
M01A	Anti-inflammatory and antirheumatic products, non-steroids	0.3990		
A07C	Electrolytes with carbohydrates	0.3666		
D01A	Antifungals for topical use	0.3452		
D06A	Antibiotics for topical use	0.3344		
R06A	Antihistamines for systemic use	0.3143	0.6159	
ALL03	Allergic rhinitis		0.7213	
S01G	Decongestants and antiallergics		0.6773	
R01A	Decongestants and other nasal preparations for topical use		0.6734	
ASMA	Asthma		0.4222	
N06B	Psychostimulants, agents used for ADHD and nootropics			0.7213
N03A	Antiepileptics			0.6562
PSY05	Attention deficit disorder			0.5889
PSY14	Psychosocial disorders of childhood			0.3968
NUR19	Developmental disorder			0.3857
A02B	Drugs for peptic ulcers and GERD			0.3324

Abbreviations: ADHD, attention deficit hyperactivity disorder; ATC, Anatomical Therapeutic Chemical Classification; EDC, Expanded Diagnostic Clusters; GERD, gastro-esophageal reflux disease.

Notes: Kaiser-Meyer-Olkin (KMO): 0.740; % of cumulative variance explained: 35.6%.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0210701.t003>

Factor 2 clustered a respiratory-allergic pattern comprising asthma and allergic rhinitis with medications such as antihistamines, antiallergics, decongestants, other nasal preparations for topical use and beta-adrenergic agonists.

Factor 3 clustered developmental, psychosocial disorders and ADHD to drugs for the treatment of these diseases, such as psychostimulants, agents used for ADHD and antiepileptics. This pattern also included an unexpected association with proton pump inhibitors (PPIs), which are drugs for the treatment of peptic ulcers. PPIs might have been used to prevent upper gastrointestinal tract bleeding or gastroesophageal reflux disease due to the use of antidepressants [8,16,17]. Potential DDIs observed in this pattern were: a) the combined use of carbamazepine and methylphenidate [14]; and b) carbamazepine and omeprazole [18].

Men aged 15–44 years. This age and sex group had a KMO sampling adequacy index of 0.751. The proportion of cumulative variance explained by the patterns was 0.370. The scree plot for this group indicated that the number of factors to be extracted was equal to three (Table 4). Factor 1 clustered psychopathological processes (e.g., depression, anxiety, sleep disorders, psychosis, and neurosis and substance use) and drugs including antidepressants, anxiolytics, antiepileptics and antipsychotics. A potential interaction identified in this pattern was

Table 4. Patterns of chronic diseases (EDC codes) and drugs (ATC codes) and factor loading scores in men aged 15–44 years. Diseases are highlighted in bold.

EDC/ATC	Disease/Drug	Factor 1	Factor 2	Factor 3
N06A	Antidepressants	0.8979		
N05C	Hypnotics and sedatives	0.7614		
N05A	Antipsychotics	0.7482		
N05B	Anxiolytics	0.6522		
N03A	Antiepileptics	0.6442		
PSY09	Depression	0.6005		
PSY02	Substance use	0.4973		
PSY01	Anxiety neuroses	0.4801		
PSY19	Sleep disorders of nonorganic origin	0.4604		
M01A	Anti-inflammatory and antirheumatic products, non-steroids		0.7741	
N02B	Other analgesics and antipyretics		0.6115	
A02B	Drugs for peptic ulcers and GERD		0.5996	
J01C	Beta-lactam antibacterials, penicillins		0.5105	
N02A	Opioids		0.4920	
MUS14	Low back pain		0.4663	
H02A	Corticosteroids for systemic use, pain		0.4642	
J01F	Macrolides, Lincosamides, and streptogramins		0.4037	
B01A	Antithrombotic agents		0.3980	
RES02	Acute lower respiratory tract infection		0.3072	0.3838
R03A	Adrenergics, inhalants			0.7900
R06A	Antihistamines for systemic use			0.7005
ASMA	Asthma			0.6227
R01A	Decongestants and other nasal preparations for topical use			0.5562
ALL03	Allergic rhinitis			0.4093

Abbreviations: ATC, Anatomical Therapeutic Chemical Classification; EDC, Expanded Diagnostic Clusters; GERD, gastro-esophageal reflux disease.

Notes: Kaiser-Meyer-Olkin (KMO): 0.751; % of cumulative variance explained: 37.0%.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0210701.t004>

substance abuse, including alcohol consumption which represents a potential risk for DDIs with psychotropic medication, resulting in sedation and drowsiness [19].

Factor 2 clustered a wide range of medications used for the treatment of chronic pain, such as opioids, corticosteroids, analgesics, antipyretics, and anti-inflammatories. This pattern was unexpectedly associated with: a) antithrombotic agents comprising both heparins and acetylsalicylic acid, typically used for the prevention of thromboembolism after surgery and/or long-term stays (which can be caused by musculoskeletal pain); b) drugs for peptic ulcers, probably prescribed to treat the gastrointestinal side effects of antithrombotics, analgesics, and corticosteroids [15,18,20]; and c) macrolides, penicillin antibiotics, and drugs for peptic ulcers. The potential DDIs identified in this pattern were: a) the interaction of fentanyl with macrolides, which increases the effect of the opioid and the risk of respiratory depression [14]; b) acetylsalicylic acid with diclofenac [21]; c) omeprazole with warfarin [18]; and d) omeprazole and esomeprazole with clopidogrel [15].

Factor 3 showed a respiratory pattern with a chronic allergic component. This factor clustered acute respiratory infection, allergic-rhinitis and asthma, and medications such as antihistamines, antiallergics, decongestants, other nasal preparations for topical use and beta-adrenergic agonists.

Men aged 45–65 years. This age and sex group had a KMO sampling adequacy index of 0.627. The proportion of cumulative variance explained by the patterns was 0.304. The scree

plot for this group suggested extracting four factors. However, the Heywood phenomenon occurred, and the clinical evaluation finally recommended extracting three factors (Table 5).

The first pattern identified was very similar to Factor 1 found in younger men, but a neurological component and a pain component (i.e., lower back pain) were also present. However, substance use was no longer present. Several DDIs were identified in this pattern: a) the use of carbamazepine as antiepileptic drug and omeprazole [18]; b) the dispensation of antidepressants and drugs for neuropathic pain [16]; and c) the combined use of benzodiazepines with PPIs and opioids, which could increase sedation [15].

Table 5. Patterns of chronic diseases (EDC codes) and drugs (ATC codes) and factor loading scores in men aged 45–65 years. Diseases are highlighted in bold.

EDC/ATC	Disease/Drug	Factor 1	Factor 2	Factor 3
N06A	Antidepressants	0.7887		
N05B	Anxiolytics	0.7326		
N03A	Antiepileptics	0.6613		
PSY09	Depression	0.5530		
N02A	Opioids	0.4891		
PSY01	Anxiety, neuroses	0.4447		
M01A	Anti-inflammatory and antirheumatic products, non-steroids	0.4166		
A02B	Drugs for peptic ulcers and GERD	0.3990	0.3952	
PSY19	Sleep disorders of nonorganic origin	0.3594		
MUS14	Low back pain	0.3367		
MUS13	Cervical pain syndromes	0.3161		
N02B	Other analgesics and antipyretics	0.3113		0.3056
NUR21	Neurologic disorders, other	0.2959		
B01A	Antithrombotic agents		0.7832	
HTA	Hypertension		0.6610	
IHD	Ischemic heart disease		0.6085	
DIAB	Diabetes		0.5750	
C09C	Angiotensin II antagonists, plain		0.5396	
CAR16	Cardiovascular disorders, other		0.4854	
CAR09	Cardiac arrhythmia		0.4723	
NUT03	Obesity		0.4283	
RES04	Emphysema, chronic bronchitis, COPD		0.3380	0.3491
CAR11	Disorders of lipid metabolism		0.3296	
RHU02	Gout		0.3014	
R03A	Adrenergics, inhalants			0.8130
R06A	Antihistamines for systemic use			0.7063
RES02	Acute lower respiratory tract infection			0.5897
R01A	Decongestants and other nasal preparations for topical use			0.5803
ASMA	Asthma			0.5666
J01M	Quinolone antibacterials			0.4548
J01F	Macrolides, lincosamides, and streptogramins			0.4383
J01C	Beta-lactam antibacterials, penicillins			0.3981
ALL03	Allergic rhinitis			0.3589

Abbreviations: ATC, Anatomical Therapeutic Chemical Classification; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; EDC, Expanded Diagnostic Clusters; GERD, gastro-esophageal reflux disease.

Notes: Kaiser-Meyer-Olkin (KMO): 0.627; % of cumulative variance explained: 30.4%. The scree plot for this group suggested extracting 4 factors. However, the Heywood phenomenon occurred, and the clinical evaluation finally recommended extracting 3 factors.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0210701.t005>

Factor 2 was determined by the association among hypertension, diabetes, obesity, disorders of lipid metabolism and complex cardiovascular disorders (e.g., cardiac arrhythmia and ischaemic disease) and drugs for the treatment of these conditions. This factor also included chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

Factor 3 was very similar to that found in younger men but also included emphysema, chronic bronchitis, and COPD and antibiotics (e.g., macrolides, quinolone, and penicillin). The potential DDI identified was the use of macrolides with inhaled beta-adrenergic and antihistamines, producing a QT prolongation and thus increasing the risk of arrhythmia [14].

Girls aged 0–14 years. This age and sex group had a KMO sampling adequacy index of 0.732. The proportion of cumulative variance explained by the patterns was 0.332. The scree plot and clinical discussion recommended the extraction of three factors (Table 6). The resulting patterns were similar to Factor 1, Factor 2 and Factor 3 identified in boys aged 0–14 years. However, beta-adrenergic agonists and other nasal preparations for topical use were absent in Factor 2, and Factor 3 did not comprise ADHD, which is more frequent in men than in women at this age [22].

Women aged 15–44 years. This age and sex group had a KMO sampling adequacy index of 0.720. The proportion of cumulative variance explained by the patterns was 0.299. The scree plot and clinical discussion indicated that the number of factors extracted was equal to three (Table 7). The first factor was similar to Factor 1 identified in men of the same age, but this

Table 6. Patterns of chronic diseases (EDC codes) and drugs (ATC codes) and factor loading scores in girls aged 0–14 years. Diseases are highlighted in bold.

EDC/ATC	Disease/Drug	Factor 1	Factor 2	Factor 3
H02A	Corticosteroids for systemic use, pain	0.6427		
RES02	Acute lower respiratory tract infection	0.6355		
R03A	Adrenergics, inhalants	0.6224		
J01C	Beta-lactam antibacterials, penicillins	0.5882		
N02B	Other analgesics and antipyretics	0.5116		
J01F	Macrolides, Lincosamides, and streptogramins	0.4816		
N05B	Anxiolytics	0.457		
S01A	Anti-infectives	0.4271		
M01A	Anti-inflammatory and antirheumatic products, non-steroids	0.4174		
D07A	Corticosteroids, plain	0.4097		
D01A	Antifungals for topical use	0.3684		
A07C	Electrolytes with carbohydrates	0.3648		
D06A	Antibiotics for topical use	0.3583		
R06A	Antihistamines for systemic use	0.3299	0.6105	
ALL03	Allergic rhinitis		0.7546	
S01G	Antihistamines for systemic use		0.7419	
R01A	Decongestants and antiallergics		0.6744	
ASMA	Asthma		0.3489	
N03A	Antiepileptics			0.6693
N06B	Psychostimulants, agents used for ADHD and nootropics			0.5403
NUR19	Developmental disorder			0.3793
A02B	Drugs for peptic ulcers and GERD			0.3761
PSY14	Psychosocial disorders of childhood			0.3287

Abbreviations: ADHD, attention deficit hyperactivity disorder; ATC, Anatomical Therapeutic Chemical Classification; EDC, Expanded Diagnostic Clusters; GERD, gastro-esophageal reflux disease.

Notes: Kaiser-Meyer-Olkin (KMO): 0.732; % of cumulative variance explained: 33.2%.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0210701.t006>

Table 7. Patterns of chronic diseases (EDC codes) and drugs (ATC codes) and factor loading scores in women aged 15–44 years. Diseases are highlighted in bold.

EDC/ATC	Disease/Drug	Factor 1	Factor 2	Factor 3
N06A	Antidepressants	0.8600		
N03A	Antiepileptics	0.7610		
N05B	Anxiolytics	0.7584		
N05A	Antipsychotics	0.5738		
PSY09	Depression	0.5535		
A02B	Drugs for peptic ulcers and GERD	0.4688		
N02A	Opioids	0.4575		
PSY01	Anxiety, neuroses	0.4333		
PSY19	Sleep disorders of nonorganic origin	0.3776		
N02C	Antimigraine preparations	0.3742		
NUR21	Neurologic disorders, other	0.3556		
M01A	Anti-inflammatory and antirheumatic products, non-steroids	0.3550	0.3224	
NUR03	Peripheral neuropathy, neuritis	0.3093		
R06A	Antihistamines for systemic use		0.8167	
R03A	Adrenergics, inhalants		0.7087	
R01A	Decongestants and other nasal preparations for topical use		0.6800	
S01G	Decongestants and antiallergics		0.6329	
ASMA	Asthma		0.4935	
RES02	Acute lower respiratory tract infection		0.4617	
ALL03	Allergic rhinitis		0.4243	
H02A	Corticosteroids for systemic use, plain		0.4065	
J01F	Macrolides, lincosamides and streptogramins		0.3837	
J01C	Beta-lactam antibacterials, penicillins		0.3651	
J01M	Anti-inflammatory and antirheumatic products, non-steroids		0.3413	
J01D	Quinolone antibacterials		0.3320	
N02B	Other beta-lactam antibacterials		0.3169	
D07A	Other analgesics and antipyretics		0.3086	
B03A	Iron preparations			0.7959
H03C	Iodine therapy			0.6469
HEM02	Iron deficiency, other deficiency anemias			0.5369
B03B	Vitamin B12 and folic acid			0.4798
H03A	Thyroid preparations			0.4306
END04	Hypothyroidism			0.3658

Abbreviations: ATC, Anatomical Therapeutic Chemical Classification; EDC, Expanded Diagnostic Clusters; GERD, gastro-esophageal reflux disease.

Notes: Kaiser-Meyer-Olkin (KMO): 0.740; % of cumulative variance explained: 35.6%.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0210701.t007>

pattern also comprised neurological disorders and peripheral neuropathy in women, as well as other drugs including opioids, antimigraine drugs, NSAIDs and drugs for peptic ulcers and gastro-esophageal reflux disease (GERD). The presence of opioids was unexpected in this pattern and could cause a number of DDIs because of combined use with selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), a type of antidepressant that increases the risk of serotonin syndrome, which in turn increases the risk of convulsions [23].

Factor 2 clustered acute respiratory infection, allergic-rhinitis and asthma with medications such as corticoids, inhaled beta-adrenergic agonists, antipyretics, antihistamines, NSAIDs, quinolones, macrolides, and other beta-lactam antibacterials. The DDIs identified were: a) the use of inhaled beta-adrenergic agonists and corticosteroids, which decrease potassium levels,

thus increasing the risk of arrhythmia [15]; and b) the combined use of macrolides and inhaled beta-adrenergic and antihistamines, producing a QT prolongation and thus increasing the risk of arrhythmia [14].

Factor 3 clustered hypothyroidism and iron and other deficiency anaemias. Drugs related to this pattern were thyroid hormone, iron therapy, iodine preparations, vitamin B12, and folic acid. Thyroid hormone was used for hypothyroidism treatment. The presence of iron preparations and vitamin B12 might be attributable to the treatment of autoimmune hypothyroidism produced by their deficiency in such patients [24–25].

Women aged 45–65 years. This age and sex group had a KMO sampling adequacy index of 0.803. The proportion of cumulative variance explained by the patterns was 0.313. The scree plot for this group indicated the extraction of four factors (Table 8). The first factor was similar to Factor 1 observed in younger women but without the neurological component. The second factor was also similar to Factor 2 observed in younger women with the absence of some medications, such as NSAIDs. Factor 3 clustered a typical metabolic syndrome with hypertension, diabetes, obesity, and lipid metabolism disorders. The drugs related to this pattern were antithrombotic agents for cardiovascular prevention and ACE inhibitors for hypertension treatment

Table 8. Patterns of chronic diseases (EDC codes) and drugs (ATC codes) and factor loading scores in women aged 45–65 years. Diseases are highlighted in bold.

EDC/ATC	Disease/Drug	Factor 1	Factor 2	Factor 3	Factor 4
N06A	Antidepressants	0.8980			
N05B	Anxiolytics	0.6682			
PSY09	Depression	0.6131			
N05C	Hypnotics and sedatives	0.5592			
N03A	Antiepileptics	0.5406			
PSY01	Anxiety, neuroses	0.4116			
N02A	Opioids	0.3805			
PSY19	Sleep disorders of nonorganic origin	0.3618			
A02B	Drugs for peptic ulcers and GERD	0.3379			
R03A	Adrenergics, inhalants		0.7548		
R06A	Antihistamines for systemic se		0.7487		
R01A	Decongestants and other nasal preparations for topical use		0.6301		
ASMA	Asthma		0.5872		
H02A	Corticosteroids for systemic use, pain		0.4867		
J01F	Macrolides, lincosamides and streptogramins		0.4468		
J01M	Quinolone antibacterials		0.4313		
ALL03	Allergic rhinitis		0.4032		
J01C	Beta-lactam antibacterials, penicillins		0.3853		
N02B	Other analgesics and antipyretics		0.3269		
HTA	Hypertension			0.9601	
C09A	ACE inhibitors, plain			0.7041	
DIAB	Diabetes			0.5854	
NUT03	Obesity			0.5014	
B01A	Antithrombotic agents			0.3699	
CAR11	Disorders of lipid metabolism			0.2951	
A12A	Calcium				0.8032
END02	Osteoporosis				0.7869

Abbreviations: ATC, Anatomical Therapeutic Chemical Classification; EDC, Expanded Diagnostic Clusters; GERD, gastro-esophageal reflux disease.

Notes: Kaiser-Meyer-Olkin (KMO): 0.803; % of cumulative variance explained: 31.3%.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0210701.t008>

[8]. The absence of antihyperlipidaemic drugs was due to the collinearity observed between antihyperlipidaemics and lipid metabolism disorders, which required their exclusion from the analysis due to statistical needs. Factor 4 comprised osteoporosis and calcium therapy.

Discussion

Main findings

A total of six clinically relevant patterns of multimorbidity and polypharmacy were found in the young and adult population of the study, named respiratory, mental health, cardiometabolic, endocrinological, osteometabolic, and mechanical pain. Differences found in their composition depended in part on the sex of the patient and all patterns became more complex as age increased.

The respiratory pattern was present in all age and sex groups. It comprised a group of drugs administered for the same category of diseases, including medications that were used to treat complications of these illnesses (e.g., topical antifungal agents, electrolytes) or the side effects of other drugs (e.g., anxiolytics). In the 15–44 and 45–65 age subgroups, acute-infection and rhinitis and asthma merged in a respiratory pattern showing a chronic-allergic component in both men and women. The associated medication pattern associated showed the addition of quinolones, probably for infection exacerbation. In men aged 15–44 and 45–65, the use of corticoids did not appear in the pattern, but we cannot confirm that they were not prescribed. Some therapeutic absences in women aged 45–65 years are worth noting such as NSAIDs, which could be under prescribed because of the risk of digestive and cardiovascular side effects [8] and antifungals for topical use, most likely due to the lower incidence of vaginal candidiasis in postmenopausal women [8]. Treatment differences between men and women emerging from the analysis should be further investigated.

Mental health pattern was present in all age and sex groups, varying considerably between groups, and became more complex as age increased. In men aged 15–44 years, the mental health pattern comprised neither neurological disorders nor peripheral neuropathy, NSAIDs, opioids, or PPIs. The pattern included psychopathological processes such as depression, anxiety, sleep disorders, psychosis, and neurosis, which are likely related to substance use, also present in this pattern, which commonly affects men in this age range, as already reported by Prados-Torres et al. [12]. Substance abuse includes alcohol consumption, which represents a potential risk for DDIs with psychotropic medication, resulting in sedation and drowsiness [19]. The neuro-psychiatric pattern in this sex and age group could thus be due to substance abuse. Other diseases could also be consequence of some type of dependency. This causal hypothesis is supported by the fact that this pattern did not appear in women, in which toxic substance use occurs less frequently, as supported by the bibliography [12].

A consistent cardiometabolic pattern is described in our study, with a composition already reported in the bibliography [12]. This pattern appeared only in men and women aged 45–65 years. In women, this pattern describes a typical metabolic syndrome. In men, other associated conditions were detected, such as COPD, gout and complex cardiovascular disorders, possibly due to increased cardiovascular risk in men, together with increased incidence of ischemic heart and cerebrovascular diseases [8]. The presence of emphysema, chronic bronchitis, and COPD can be related to the association between the cardiac and respiratory domains already described and supported in the literature [20]. The presence of antithrombotic agents in men could be related to the prevention of cardiovascular diseases and to the treatment of ischemic disease and arrhythmia. The use of PPIs is widely recommended for patients taking antiplatelet agents [8]. However, we did not find PPIs in women treated with antithrombotic agents, which was unexpected and cannot be further explained. Indeed, the absence of PPIs was

already observed in a previous polypharmacy cluster analysis performed in our study cohort [8]. On the other hand, the use of different antihypertensive drugs in men and women was not justified from a clinical point of view [26]. It is worth highlighting the different pharmacological approaches followed in middle-aged men and women in our study, as the use of different antihypertensive drugs cannot be supported scientifically [26–27].

In men aged 15–44 years, the presence of a mechanical-pain pattern was evident. Mino-León et al. [20] recently observed that the associations among the vascular, upper gastrointestinal, and musculoskeletal domains could be a consequence of two factors. First, changes that occur in the connective tissue with ageing, have been linked to a low grade of inflammation. Second, side effects are related to the pharmacological treatment of the diseases included in the musculoskeletal pattern [20], such as the treatment of gastrointestinal disease caused by NSAIDs, corticosteroids, and antithrombotic agents [15,18,20]. It is noteworthy that the pattern also comprised macrolides, penicillin antibiotics, and drugs for peptic ulcers, all of which are usually used for the eradication of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). Indeed, NSAID-naïve users should be tested for the presence of *H. pylori* infection and, if positive, receive eradication therapy before NSAID use, a practice that is well accepted and supported by strong evidence [28].

In women aged 15–44 and 45–65 years we identified an endocrinological and an osteometabolic pattern, respectively. The presence of iron and other deficiency anaemia observed in women aged 15–44 years could be due to conditions such as menstruation and pregnancy in which the use of the abovementioned preparations is more necessary. The dispensation of calcium appeared alone in the osteometabolic pattern. The combined use of calcium and other osteoporosis treatments shows certain protective effect for the prevention of hip and non-vertebral fractures. Although the use of Vitamin D is recommended for osteoporosis, this medication did not appear in this pattern, which is in agreement with the current deficiency reported for this vitamin [29].

Several examples of potential DDIs at increased risk of adverse health outcomes were observed in our study, including potential DDIs in the respiratory pattern for the different age subgroups, such as: a) the use of inhaled beta-adrenergic agonists and corticosteroids, which decreased potassium levels, thus increasing the risk of arrhythmia [15]; b) the use of macrolides with inhaled beta-adrenergic and antihistamines, producing a QT prolongation and thus increasing the risk of arrhythmia [14]; and c) the combined use of NSAIDs and corticoids in the 0–14 age subgroup, which can increase the gastrointestinal risk [15]. In the mental health pattern, we also reported DDIs such as: a) the combined use of carbamazepine for epilepsy and methylphenidate for the treatment of ADHD which may decrease the effect of methylphenidate [14]; c) antidepressants and drugs for neuropathic pain [16]; and d) the combined use of benzodiazepines with PPIs and opioids, which increases sedation [15].

Other associations described in the present study cannot be fully rationalized and should be further investigated as they may give new clues to a better understanding of the relationship between multimorbidity and polypharmacy.

Strengths and limitations

To our knowledge, this is the first large-scale population study exploring the systematic association among chronic diseases and dispensed drugs. The large population size of the EpiChron Cohort, which has already served as a basis for several pharmaco-epidemiological studies [30–32], together with the quality of data, resulted in reliable and representative results compared to those based only on medical records or drug use surveys. Furthermore, the goodness-of-fit values of the obtained models (i.e., KMO sampling adequacy index and proportion of

cumulative variance explained) indicated that factor analysis is an appropriate statistical technique to achieve the aims of the study in the target population [12].

However, one of the most important methodological limitations of this study concerns the impossibility of including some drugs in the analyses due to multicollinearity with specific diseases, thus leading to the absence of specific drugs that would be, *a priori*, expected in some patterns. The issue of multicollinearity was also responsible for excluding the population aged >65 years from the analysis, which limited the comprehensiveness of the study. Further investigations using complementary methodological approaches are needed to identify the systematic association among chronic diseases and drugs in the elderly, in which potential interactions among drugs and diseases would be more relevant due to the higher burden of chronic diseases and medications.

Several hypotheses have been arisen regarding the clinical explanation that underlies the six multimorbidity and polypharmacy patterns revealed in this study. However, they must be interpreted with caution since the study design (*i.e.*, cross-sectional) does not allow the establishment of the sequence in which diseases and medications cluster within a pattern. Longitudinal studies would be necessary to corroborate the suggested causal associations and elucidate the associations that could not be explained in the present study. Another limitation of the study stems from the lack of information on the use of over-the-counter (OTC) medications, which could lead to underestimation of the actual drug use.

Comparison with other studies

In 2012, a study based on exploratory factor analysis conducted in patients over 14 years old supported the existence of mechanical-obesity, metabolic, neurovascular, liver disease, psychiatric-substance abuse, anxiety, and depression-related patterns [12]. These results largely coincide with our findings and support the existence of the multimorbidity patterns described. The main difference with our study is that we analysed multimorbidity only in populations aged up to 65 years, similar to two Spanish studies conducted with information obtained from electronic medical records and the primary care pharmacy database in 2008 [8,12]. One of the studies established the existence of multimorbidity patterns [12] and the other one demonstrated the existence of non-random associations in drug prescription, resulting in patterns of polypharmacy [8].

The present study can be considered more exhaustive because it connects multimorbidity and polypharmacy patterns and evidences the existence of some unexpected systematic associations among chronic diseases and drugs, as well as potential DDIs and prescribing cascades described in multimorbid patients.

Implications for health systems

This study validates part of the results obtained from a previous factor analysis study exploring associations between drugs [8]. The discovery of non-random associations among drugs and diseases could help in the development and/or adaptation of clinical guidelines to chronic patients with multimorbidity who are taking multiple drugs. Understanding the way in which drugs are associated with multimorbidity will bring about a better understanding of polypharmacy management allowing us to better identify inappropriate polypharmacy. This has been urgently requested by the scientific community [33–34].

Conclusion

This study revealed the existence of systematic associations among chronic diseases and dispensed drugs in both men and women up to 65 years of age, showing that they may occur at

all ages, including children, and that they have a lifelong evolution. Six patterns of multimorbidity and polypharmacy were identified, named respiratory, mental health, cardiometabolic, endocrinological, osteometabolic, and mechanical-pain. The clinical interpretation of such patterns suggests that, apart from some expected associations related to the pharmacological treatment of diseases, the existence of drug-drug interactions and prescribing cascades may be a potential underlying factor for some of the associations identified among chronic diseases and drugs. The evidence of unexpected systematic associations between diseases and drugs in the patterns may help in the early identification of potential interactions in multimorbid patients with a high risk of adverse health outcomes due to polypharmacy.

Supporting information

S1 Fig. Scree plots for three age groups in women.
(TIF)

S2 Fig. Scree plots for three age groups in men.
(TIF)

S1 Table. Factor scores. This file contains S1A–S1F Tables. S1A Table, Factor scores for women aged 0–14 years. S1B Table, Factor scores for women aged 14–44 years. S1C Table, Factor scores for women aged 45–65 years. S1D Table, Factor scores for men aged 0–14 years. S1E Table, Factor scores for men aged 14–44 years. S1F Table, Factor scores for men aged 45–65 years.
(PDF)

Acknowledgments

This study was supported by a grant from the Aragon Health Sciences Institute (IACS) and IIS Aragón, Spain. English-language editing of the manuscript was provided by American Journal Experts (AJE) service.

Author Contributions

Conceptualization: Enrica Menditto, Antonio Gimeno Miguel, Aida Moreno Juste, Beatriz Poblador Plou, Mercedes Aza Pascual-Salcedo, Valentina Orlando, Francisca González Rubio, Alexandra Prados Torres.

Data curation: Enrica Menditto, Antonio Gimeno Miguel, Beatriz Poblador Plou, Mercedes Aza Pascual-Salcedo, Francisca González Rubio, Alexandra Prados Torres.

Formal analysis: Enrica Menditto, Antonio Gimeno Miguel, Aida Moreno Juste, Beatriz Poblador Plou.

Funding acquisition: Enrica Menditto, Aida Moreno Juste, Mercedes Aza Pascual-Salcedo, Valentina Orlando, Francisca González Rubio, Alexandra Prados Torres.

Investigation: Enrica Menditto, Aida Moreno Juste.

Methodology: Enrica Menditto, Antonio Gimeno Miguel, Beatriz Poblador Plou.

Project administration: Enrica Menditto, Antonio Gimeno Miguel, Mercedes Aza Pascual-Salcedo, Valentina Orlando, Francisca González Rubio, Alexandra Prados Torres.

Resources: Enrica Menditto, Antonio Gimeno Miguel, Beatriz Poblador Plou, Mercedes Aza Pascual-Salcedo, Valentina Orlando, Francisca González Rubio, Alexandra Prados Torres.

Software: Enrica Menditto, Antonio Gimeno Miguel, Beatriz Poblador Plou.

Supervision: Enrica Menditto, Aida Moreno Juste, Beatriz Poblador Plou, Mercedes Aza Pascual-Salcedo, Valentina Orlando, Francisca González Rubio, Alexandra Prados Torres.

Validation: Enrica Menditto, Antonio Gimeno Miguel, Aida Moreno Juste, Mercedes Aza Pascual-Salcedo, Francisca González Rubio, Alexandra Prados Torres.

Visualization: Enrica Menditto, Aida Moreno Juste, Mercedes Aza Pascual-Salcedo, Valentina Orlando, Francisca González Rubio, Alexandra Prados Torres.

Writing – original draft: Enrica Menditto, Aida Moreno Juste, Mercedes Aza Pascual-Salcedo, Francisca González Rubio.

Writing – review & editing: Enrica Menditto, Antonio Gimeno Miguel, Aida Moreno Juste, Beatriz Poblador Plou, Mercedes Aza Pascual-Salcedo, Valentina Orlando, Francisca González Rubio, Alexandra Prados Torres.

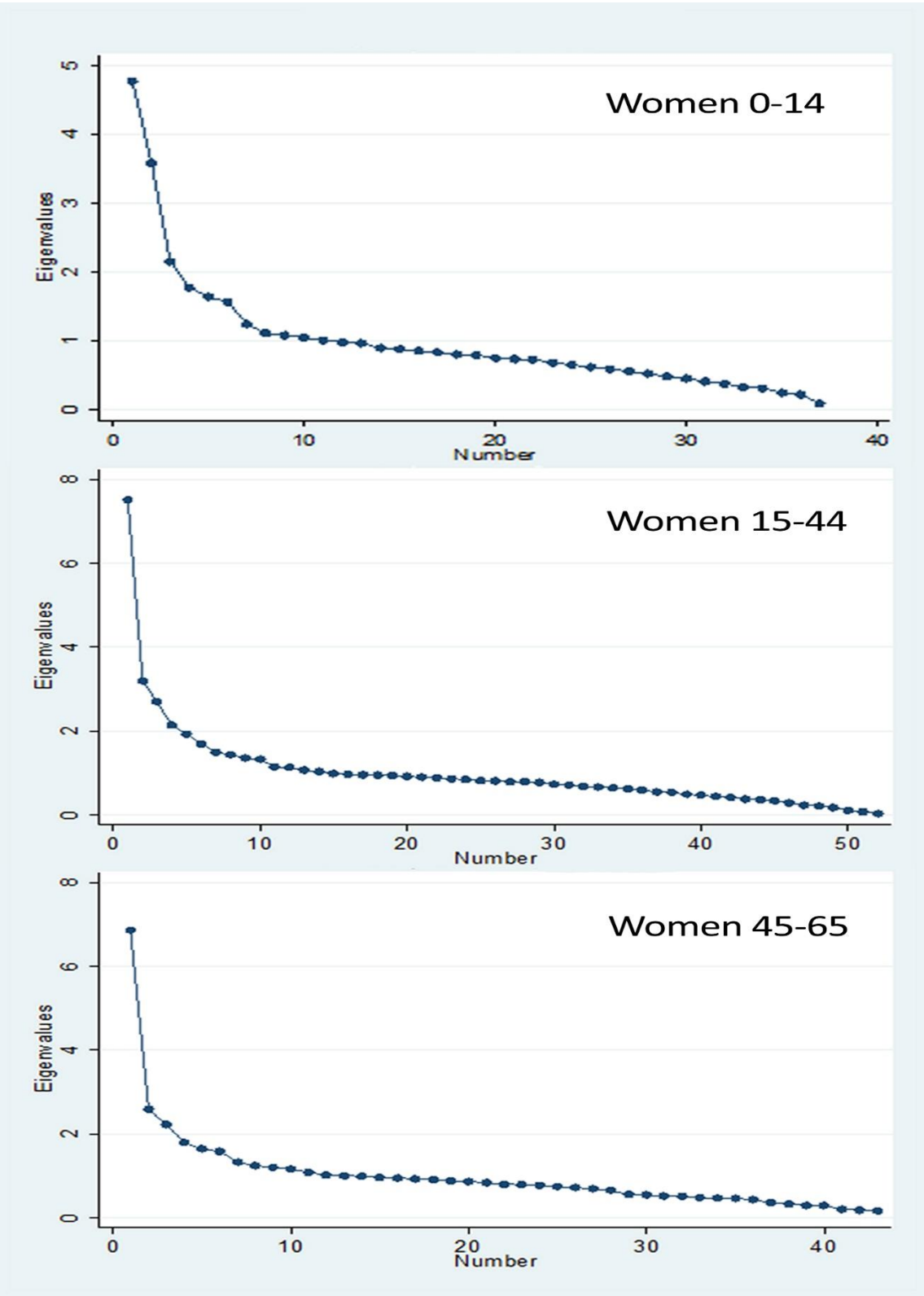
References

1. Marengoni A, Nobili A, Onder G. Best Practices for Drug Prescribing in Older Adults: A Call for Action. *Drugs Aging*. 2015 Nov; 32(11):887–90. <https://doi.org/10.1007/s40266-015-0324-3> PMID: 26586379
2. Barnett K, Mercer SW, Norbury M, Watt G, Wyke S, Guthrie B. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: A cross-sectional study. *Lancet*. 2012; 380(9836):37–43. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60240-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60240-2) PMID: 22579043
3. Bradley MC, Motterlini N, Padmanabhan S, Cahir C, Williams T, Fahey T, et al. Potentially inappropriate prescribing among older people in the United Kingdom. *BMC Geriatr*. 2014; 14(1):72.
4. Wallace E, Stuart E, Vaughan N, Bennett K, Fahey T, Smith SM. Risk prediction models to predict emergency hospital admission in community-dwelling adults: a systematic review. *Med Care*. 2014 Aug; 52(8):751–65. <https://doi.org/10.1097/MLR.000000000000171> PMID: 25023919
5. Wilson M, Mair A, Dreischulte T, Witham MD, NHS Scotland Model of Care Polypharmacy Working Group. Prescribing to fit the needs of older people—the NHS Scotland Polypharmacy Guidance, 2nd edition. *J R Coll Physicians Edinb* [Internet]. 2015 [cited 2018 Feb 22]; 45(2):108–13. Available from: <http://www.rcpe.ac.uk/sites/default/files/witham.pdf> <https://doi.org/10.4997/JRCPE.2015.204> PMID: 26181524
6. Rochon PA, Gurwitz JH. Optimising drug treatment for elderly people: the prescribing cascade. *BMJ*. 1997; 315(7115):1096–9. PMID: 9366745
7. Rochon PA, Gurwitz JH. The prescribing cascade revisited. *Lancet* (London, England). 2017; 389(10081):1778–80.
8. Calderón-Larrañaga A, Gimeno-Feliu LA, González-Rubio F, Poblador-Plou B, Lairla-San José M, Abad-Díez JM, et al. Polypharmacy patterns: Unravelling systematic associations between prescribed medications. *PLoS One*. 2013; 8(12):e84967. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0084967> PMID: 24376858
9. Prados-Torres A, Poblador-Plou B, Gimeno-Miguel A, Calderón-Larrañaga A, Poncel-Falcó A, Gimeno-Feliu LA, et al. Cohort Profile: The Epidemiology of Chronic Diseases and Multimorbidity. The EpiChron Cohort Study. *Int J Epidemiol*. 2018;0(0).
10. Salisbury C, Johnson L, Purdy S, Valderas JM, Montgomery AA. Epidemiology and impact of multimorbidity in primary care: a retrospective cohort study. *Br J Gen Pract*. 2011; 61(582):e12–21. <https://doi.org/10.3399/bjgp11X548929> PMID: 21401985
11. Organization; WHO. WHO | Chronic respiratory diseases (CRDs). WHO [Internet]. 2015; Available from: <http://www.who.int/respiratory/en/>
12. Prados-Torres A, Poblador-Plou B, Calderón-Larrañaga A, Gimeno-Feliu LA, González-Rubio F, Poncel-Falcó A, et al. Multimorbidity patterns in primary care: Interactions among chronic diseases using factor analysis. *PLoS One*. 2012; 7(2):e32190. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0032190> PMID: 22393389
13. Merenda P. A guide to the proper use of factor analysis in the conduct and reporting of research: Pitfalls to avoid. *Meas Eval Couns Dev*. 1997; 30(3):156–64.
14. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). European Medicines Agency—Find medicine—European public assessment reports [Internet]. [cited 2018 Mar 20]. Available from: <http://www.ema.europa.eu/>

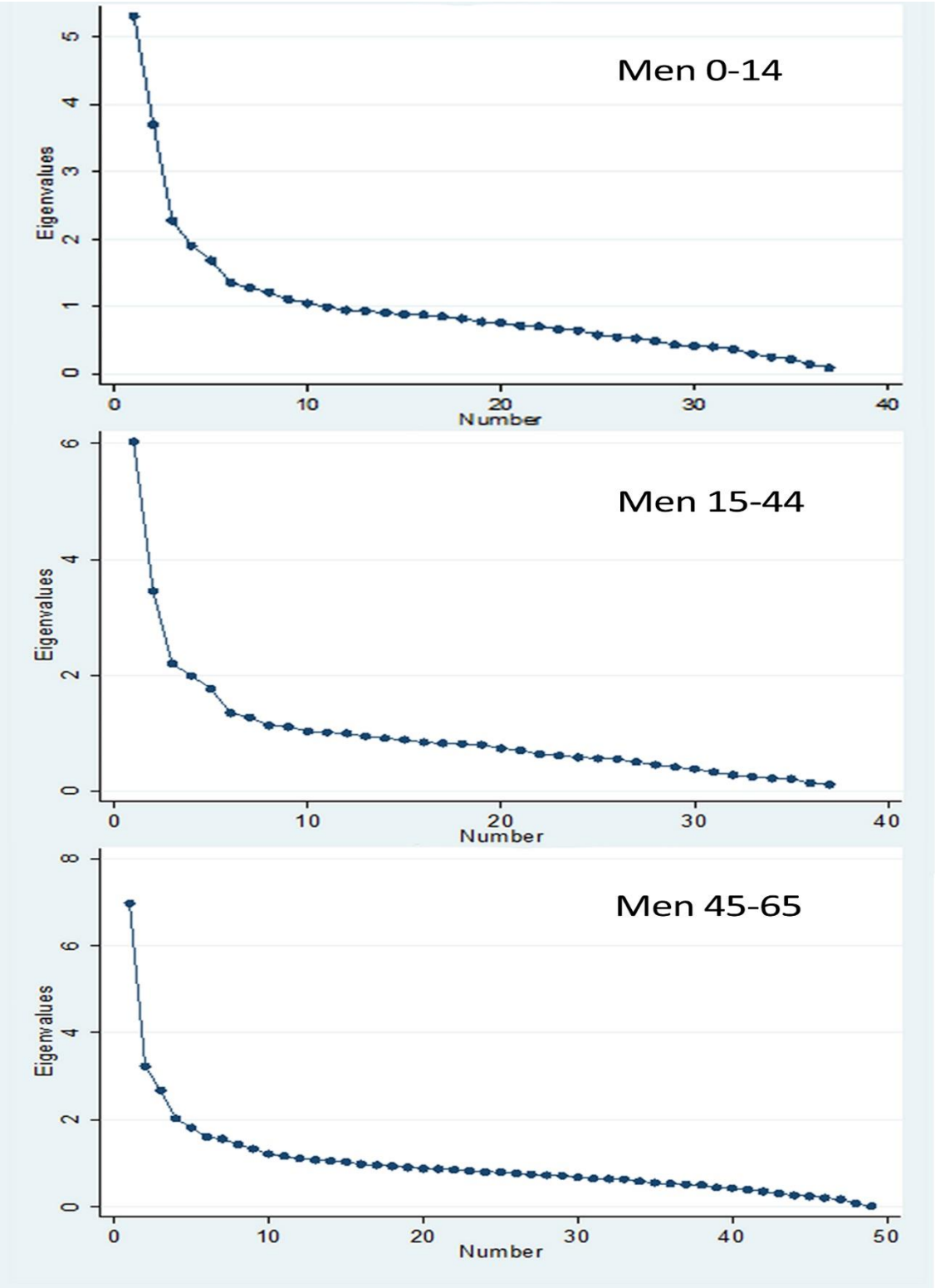
- ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
15. Díaz Madero A, Ramos Hernández C, Ramos Pollo D, Martín González M, García Martínez N, Bermejo Arruz A. Interacciones farmacológicas en una unidad de cuidados paliativos. *Med Paliativa*. 2012; 19 (1):17–23.
16. Dumbreck S, Flynn A, Nairn M, Wilson M, Treweek S, Mercer SW, et al. Drug-disease and drug-drug interactions: systematic examination of recommendations in 12 UK national clinical guidelines. *BMJ*. 2015; 350:h949. <https://doi.org/10.1136/bmj.h949> PMID: 25762567
17. de Abajo FJ, Rodríguez LA, Montero D. Association between selective serotonin reuptake inhibitors and upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1999; 319(7217):1106–9.
18. Trifirò G, Corrao S, Alacqua M, Moretti S, Tari M, Caputi AP, et al. Interaction risk with proton pump inhibitors in general practice: Significant disagreement between different drug-related information sources. *Br J Clin Pharmacol*. 2006; 62(5):582–90. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2006.02687.x> PMID: 16822281
19. Holton AE, Gallagher P, Fahey T, Cousins G. Concurrent use of alcohol interactive medications and alcohol in older adults: A systematic review of prevalence and associated adverse outcomes. *BMC Geriatr*. 2017; 17:148. <https://doi.org/10.1186/s12877-017-0532-2> PMID: 28716004
20. Mino-León D, Reyes-Morales H, Doubova S V., Pérez-Cuevas R, Giraldo-Rodríguez L, Agudelo-Botero M. Multimorbidity Patterns in Older Adults: An Approach to the Complex Interrelationships Among Chronic Diseases. *Arch Med Res*. 2017; 48(1):121–7. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2017.03.001> PMID: 28577866
21. Nobili A, Pasina L, Tettamanti M, Lucca U, Riva E, Marzona I, et al. Potentially severe drug interactions in elderly outpatients: Results of an observational study of an administrative prescription database. *J Clin Pharm Ther*. 2009; 34(4):377–86. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2710.2009.01021.x> PMID: 19583670
22. Martin J, Walters RK, Demontis D, Mattheisen M, Lee SH, Robinson E, et al. A Genetic Investigation of Sex Bias in the Prevalence of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biological Psychiatry*. 2018 Dec 2;
23. Rickli A, Liakoni E, Hoener MC, Liechti ME. Opioid-induced inhibition of the human serotonin and nor-epinephrine transporters in vitro: link to clinical reports of serotonin syndrome. *Br J Pharmacol*. 2018; 175:532–43. <https://doi.org/10.1111/bph.14105> PMID: 29210063
24. Wang Y-P, Lin H-P, Chen H-M, Kuo Y-S, Lang M-J, Sun A. Hemoglobin, iron, and vitamin B12 deficiencies and high blood homocysteine levels in patients with anti-thyroid autoantibodies. *J Formos Med Assoc*. 2014; 113(3):155–60. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2012.04.003> PMID: 24630032
25. Collins AB, Pawlak R. Prevalence of vitamin B-12 deficiency among patients with thyroid dysfunction. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2016; 25(2):221–6. <https://doi.org/10.6133/apjcn.2016.25.2.22> PMID: 27222404
26. Sanders G, Coeytaux R, Dolor R. Angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs), angiotensin II receptor antagonists (ARBs), and direct renin inhibitors for treating essential hypertension: *Comp Eff Rev*. 2011;(34).
27. Putignano D, Bruzzese D, Orlando V, Fiorentino D, Tettamanti A, Menditto E. Differences in drug use between men and women: An Italian cross sectional study. *BMC Womens Health*. 2017; 17(1):73. <https://doi.org/10.1186/s12905-017-0424-9> PMID: 28870183
28. Papatheodoridis G-V, Archimandritis A-J. Role of *Helicobacter pylori* eradication in aspirin or non-steroidal anti-inflammatory drug users. *World J Gastroenterol*. 2005; 11(25):3811–6. <https://doi.org/10.3748/wjg.v11.i25.3811> PMID: 15991274
29. Loza Santamaría E. Suplementos de calcio y vitamina D ¿para todos?: *Contras. Reumatol Clin*. 2011; 7(S2):40–5.
30. Calderón-Larrañaga A, Poblador-Plou B, González-Rubio F, Gimeno-Feliu LA, Abad-Díez JM, Prados-Torres A. Multimorbidity, polypharmacy, referrals, and adverse drug events: Are we doing things well? *Br J Gen Pract*. 2012; 62(605):e821–826. <https://doi.org/10.3399/bjgp12X659295> PMID: 23211262
31. Aguilar-palacio I, Carrera-lasfuentes P, Poblador-plou B, Prados-torres A, Rabanaque-hernández MJ. Morbilidad y consumo de fármacos. Comparación de resultados entre la Encuesta Nacional de Salud y los registros electrónicos. 2014; 28(1):41–7.
32. Calderón-Larrañaga A, Díaz E, Poblador-Plou B, Gimeno-Feliu LA, Abad-Díez JM, Prados-Torres A. Non-adherence to antihypertensive medication: The role of mental and physical comorbidity. *Int J Cardiol*. 2016; 207:310–6. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.01.069> PMID: 26814635

33. McIntosh J, Alonso A, MacLure K, Stewart D, Kempen T, Mair A, et al. A case study of polypharmacy management in nine European countries: Implications for change management and implementation. *PLoS One*. 2018; 13(4):e0195232. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0195232> PMID: 29668763
34. Scala D, Menditto E, Armellino MF, Manguso F, Monetti VM, Orlando V, et al. Italian translation and cultural adaptation of the communication assessment tool in an outpatient surgical clinic. *BMC Health Serv Res*. 2016; 16:163. <https://doi.org/10.1186/s12913-016-1411-9> PMID: 27130440

S1 Fig. Scree plots for three age groups in women.



S2 Fig. Scree plots for three age groups in men.



1 S1 Table

2 S1A Table - Factor scores for men aged 0-14 years

ATC/EDC	Drug/Disease	Factor1	Factor2	Factor3
H02A	Corticosteroids for systemic use, pain	0.6877	0.1341	-0.1872
RES02	Acute lower respiratory tract infection	0.6748	0.1509	-0.3011
R03A	Adrenergics, inhalants	0.6683	0.3420	-0.2071
J01C	Beta-lactam antibacterials, penicillins	0.5854	-0.0037	0.0007
R03B	Other drugs for obstructive airway diseases, inhalants	0.5520	0.4091	-0.0897
N02B	Other analgesics and antipyretics	0.5332	-0.1136	0.0209
J01F	Macrolides, lincosamides and streptogramins	0.5120	0.1248	0.0228
N05B	Anxiolytics	0.4556	-0.1763	0.2344
S01A	Anti-infective	0.4545	-0.0615	-0.2738
D07A	Corticosteroids, plain	0.4018	0.0069	-0.0309
M01A	Anti-inflammatory and antirheumatic products, non-steroids	0.3990	0.0946	0.1732
A07C	Electrolytes with carbohydrates	0.3666	-0.1027	0.0051
D01A	Antifungals for topical use	0.3452	-0.0277	-0.0462
D06A	Antibiotics for topical use	0.3344	-0.0364	0.0310
R06A	Antihistamines for systemic use	0.3143	0.6159	-0.0569
A03F	Propulsives	0.2743	0.0308	0.1180
ALL03	Allergic rhinitis	-0.1412	0.7213	0.0881
S01G	Decongestants and antiallergics	0.0161	0.6773	-0.0039
R01A	Decongestants and other nasal preparations for topical use	0.0733	0.6734	0.1450
ASMA	Asthma	0.1195	0.4222	0.0276
N06B	Psychostimulants, agents used for ADHD and nootropics	-0.1011	-0.0886	0.7213
N03A	Antiepileptics	0.2486	-0.2065	0.6562
PSY05	Attention deficit disorder	-0.1135	-0.0152	0.5889
PSY14	Psychosocial disorders of childhood	-0.0978	0.0685	0.3968
NUR19	Developmental disorder	0.0614	-0.0954	0.3857
A02B	Drugs for peptic ulcers and GORD	0.2044	0.0917	0.3324
EYE02	Blindness	-0.1713	0.1316	0.2622
CAR11	Disorders of lipid metabolism	-0.0821	0.1629	0.2528
NUT03	Obesity	-0.0867	0.0898	0.2230
MUS06	Kyphoscoliosis	-0.2040	0.1324	0.2182
EAR08	Deafness, hearing loss	-0.0262	0.1059	0.1928
EAR09	Chronic pharyngitis and tonsillitis	-0.0143	0.1793	0.1793
PSY19	Sleep disorders of nonorganic origin	0.1529	-0.0038	0.1527
SKN13	Disease of hair and hair follicles	-0.0201	0.0466	0.1449
MUS11	Congenital anomalies of limbs, hands, and feet	0.0517	0.0364	0.0834
S02A	Antiinfectives (Otologicals)	0.2286	0.0328	-0.0018
SKN02	Dermatitis and eczema	0.2327	0.0643	-0.0320

3 **Abbreviations:** ADHD, attention deficit hyperactivity disorder; ATC, Anatomical Therapeutic Chemical
4 Classification; EDC, Expanded Diagnostic Clusters; GORD, gastro-esophageal reflux disease.

5 **Notes:** Kaiser-Meyer-Olkin (KMO): 0.740; % cumulative variance: 35.6%.

7 **S1B Table-Factor scores for men aged 15-44 years**

ATC/EDC	Drug/Disease	Factor1	Factor2	Factor3
N06A	Antidepressants	0.8979	-0.0787	0.0592
N05C	Hypnotics and sedatives	0.7614	-0.0049	0.0222
N05A	Antipsychotics	0.7482	-0.0917	0.0194
N05B	Anxiolytics	0.6522	0.2206	-0.0163
N03A	Antiepileptics	0.6442	0.1661	-0.0639
PSY09	Depression	0.6005	-0.0855	0.0363
PSY02	Substance use	0.4973	-0.0842	-0.0242
PSY01	Anxiety neuroses	0.4801	-0.0516	0.0375
PSY19	Sleep disorders of nonorganic origin	0.4604	0.0063	0.0306
M01A	Anti-inflammatory and antirheumatic products, non-steroids	-0.0838	0.7741	-0.0858
N02B	Other analgesics and antipyretics	-0.0211	0.6115	0.0362
A02B	Drugs for peptic ulcers and GORD	0.1944	0.5996	-0.0663
J01C	Beta-lactam antibacterials, penicillins	-0.1109	0.5105	0.1106
N02A	Opioids	0.1518	0.4920	-0.0543
MUS14	Low back pain	0.0243	0.4663	-0.1528
H02A	Corticosteroids for systemic use, pain	0.0515	0.4642	0.2213
J01F	Macrolides, Lincosamides, and streptogramins	-0.0621	0.4037	0.2091
B01A	Antithrombotic agents	0.0422	0.3980	-0.0959
RES02	Acute lower respiratory tract infection	0.0290	0.3072	0.3838
R03A	Adrenergics, inhalants	0.0254	0.1636	0.7900
R06A	Antihistamines for systemic use	-0.0601	0.2746	0.7005
ASMA	Asthma	-0.0182	-0.0280	0.6227
R01A	Decongestants and other nasal preparations for topical use	-0.0641	0.2498	0.5562
ALL03	Allergic rhinitis	-0.0299	-0.0022	0.4093
SKN02	Dermatitis and eczema	0.0261	0.0863	0.1800
D07A	Corticosteroids, plain	0.0472	0.2393	0.1740
D01A	Antifungals for dermatological use	0.0570	0.1946	0.1207
MUS06	Kyphoscoliosis	-0.0618	-0.0524	0.1172
EYE02	Blindness	0.0090	-0.0235	0.0742
SKN13	Disease of hair and hair follicles	0.0259	-0.0336	0.0653
EAR08	Deafness, hearing loss	0.0656	0.0849	0.0242
SKN12	Psoriasis	0.0523	0.0783	0.0202
NUT03	Obesity	0.1659	0.1174	0.0091
H03A	Thyroid preparations	0.1801	0.0907	0.0064
ARTRITIS	Arthritis	0.0537	0.1622	-0.0111
CAR11	Disorders of lipid metabolism	0.2167	0.0994	-0.0738
HTA	Hypertension	0.1899	0.1596	-0.0864

Abbreviations: ATC, Anatomical Therapeutic Chemical Classification; EDC, Expanded Diagnostic Clusters; GORD, gastro-esophageal reflux disease.

Notes: Kaiser-Meyer-Olkin (KMO): 0.751; % cumulative variance: 37.0%.

14 **S1 C Table- Factor scores for men aged 45-65 years**

ATC/EDC	Drug/Disease	Factor1	Factor2	Factor3
N06A	Antidepressants	0.7887	-0.0482	-0.1452
N05B	Anxiolytics	0.7326	-0.0315	-0.0516
N03A	Antiepileptics	0.6613	0.0178	-0.0737
PSY09	Depression	0.5530	-0.0149	-0.1063
N02A	Opioids	0.4891	0.0671	0.1071
PSY01	Anxiety, neuroses	0.4447	-0.0565	-0.0504
M01A	Anti-inflammatory and antirheumatic products, non-steroids	0.4166	-0.0804	0.2415
A02B	Drugs for peptic ulcers and GORD	0.3990	0.3952	0.1015
PSY19	Sleep disorders of nonorganic origin	0.3594	0.0316	0.0258
MUS14	Low back pain	0.3367	-0.1079	0.0926
MUS13	Cervical pain syndromes	0.3161	-0.0193	0.0446
N02B	Other analgesics and antipyretics	0.3113	0.1196	0.3056
NUR21	Neurologic disorders, other	0.2959	0.0990	-0.0022
PSY02	Substance use	0.2574	0.1332	-0.0972
NUR03	Peripheral neuropathy, neuritis	0.2547	0.0911	0.0389
B01A	Antithrombotic agents	0.0728	0.7832	-0.1041
HTA	Hypertension	-0.0895	0.6610	-0.0564
IHD	Ischemic heart disease	0.0429	0.6085	-0.1058
DIAB	Diabetes	-0.0416	0.5750	-0.0885
C09C	Angiotensin II antagonists, plain	-0.0902	0.5396	-0.0283
CAR16	Cardiovascular disorders, other	-0.0011	0.4854	0.0163
CAR09	Cardiac arrhythmia	-0.0130	0.4723	0.0045
NUT03	Obesity	-0.0349	0.4283	0.0331
RES04	Emphysema, chronic bronchitis, COPD	-0.0153	0.3380	0.3491
CAR11	Disorders of lipid metabolism	0.0451	0.3296	-0.0274
RHU02	Gout	-0.0556	0.3014	0.0003
EYE06	Cataract, aphakia	0.0090	0.2582	0.0282
R03A	Adrenergics, inhalants	-0.1538	0.1695	0.8130
R06A	Antihistamines for systemic use	0.0095	-0.0688	0.7063
RES02	Acute lower respiratory tract infection	-0.0477	0.1589	0.5897
R01A	Decongestants and other nasal preparations for topical use	0.0107	-0.0934	0.5803
ASMA	Asthma	-0.1164	-0.0707	0.5666
J01M	Quinolone antibacterials	0.0378	0.1862	0.4548
J01F	Macrolides, lincosamides, and streptogramins	0.0648	0.0226	0.4383
J01C	Beta-lactam antibacterials, penicillins	0.1058	0.0706	0.3981
ALL03	Allergic rhinitis	0.0443	-0.1708	0.3589
D07A	Corticoosteroids, plain	0.1729	0.0647	0.2294
SKN02	Dermatitis and eczema	0.1679	0.0159	0.1436
SKN12	Psoriasis	0.0351	0.0803	0.0777
ARTRITIS	Arthritis	0.1488	0.1996	0.0761
GUR04	Prostatic hypertrophy	0.1129	0.2071	0.0727
EAR08	Deafness, hearing loss	0.1129	0.0501	0.0698
GSU08	Varicose veins of lower extremities	0.0743	0.1562	0.0673
CANCER	Cancer	0.1061	0.1823	0.0524
EYE02	Blindness	0.1031	0.0110	0.0456

END05	Other endocrine disorders	0.1117	0.1575	0.0359
EYE08	Glaucoma	0.0051	0.1753	0.0330
END04	Hypothyroidism	0.0993	0.1468	0.0321
GUR09	Renal calculi	0.0566	0.1045	0.0239

Abbreviations: ATC, Anatomical Therapeutic Chemical Classification; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; EDC, Expanded Diagnostic Clusters; GORD, gastro-esophageal reflux disease.

Notes: Kaiser-Meyer-Olkin (KMO): 0.627; % cumulative variance: 30.4%.

63 **S1D Table- Factor scores for women aged 0-14 years**

ATC/EDC	Drug/Disease	Factor1	Factor2	Factor3
H02A	Corticosteroids for systemic use, pain	0.6427	0.0923	-0.2782
RES02	Acute lower respiratory tract infection	0.6355	0.0858	-0.4024
R03A	Adrenergics, inhalants	0.6224	0.2459	-0.3373
J01C	Beta-lactam antibacterials, penicillins	0.5882	0.0297	0.0212
N02B	Other analgesics and antipyretics	0.5116	-0.0693	0.0180
J01F	Macrolides, Lincosamides, and streptogramins	0.4816	0.1198	-0.0282
N05B	Anxiolytics	0.4570	-0.1667	0.2307
S01A	Anti-infectives	0.4271	-0.0227	-0.2493
M01A	Anti-inflammatory and antirheumatic products, non-steroids	0.4174	0.1246	0.2261
D07A	Corticosteroids, plain	0.4097	0.0381	0.0199
D01A	Antifungals for topical use	0.3684	-0.0414	-0.0364
A07C	Electrolytes with carbohydrates	0.3648	-0.0920	-0.0283
D06A	Antibiotics for topical use	0.3583	-0.0033	0.0407
R06A	Antihistamines for systemic use	0.3299	0.6105	-0.1196
A03F	Propulsives	0.2802	0.0087	0.1934
SKN02	Dermatitis and eczema	0.2502	0.0842	-0.0067
ALL03	Allergic rhinitis	-0.1333	0.7546	0.0610
S01G	Decongestants and antiallergics	0.0216	0.7419	-0.0204
R01A	Decongestants and other nasal preparations for topical use	0.0808	0.6744	0.1262
ASMA	Asthma	0.1097	0.3489	0.0096
N03A	Antiepileptics	0.2292	-0.2209	0.6693
N06B	Psychostimulants, agents used for ADHD and nootropics	-0.1005	-0.0708	0.5403
NUR19	Developmental disorder	0.0843	-0.1170	0.3793
A02B	Drugs for peptic ulcers and GORD	0.1688	0.0530	0.3761
PSY14	Psychosocial disorders of childhood	-0.0763	0.1069	0.3287
EYE02	Blindness	-0.1745	0.1384	0.2778
NUT03	Obesity	-0.0570	0.0625	0.2760
EAR08	Deafness, hearing loss	0.0116	0.0680	0.2648
END05	Other endocrine disorders	-0.1296	0.0765	0.2309
EAR09	Chronic pharyngitis and tonsillitis	0.0115	0.1781	0.2292
MUS06	Kyphoscoliosis	-0.2194	0.1580	0.2269
CAR11	Disorders of lipid metabolism	-0.0803	0.1443	0.2166
SKN13	Disease of hair and hair follicles	-0.0241	0.1010	0.2163
MUS11	Congenital anomalies of limbs, hands, and feet	0.0419	0.0041	0.1473
S02C	Corticosteroids and antiinfectives in combination (Otologicals)	0.2499	0.1144	0.0886
S02A	Antiinfectives (Otologicals)	0.2308	0.0352	0.0700
PSY19	Sleep disorders of nonorganic origin	0.0974	0.1049	0.0517

64 **Abbreviations:** ADHD, attention deficit hyperactivity disorder; ATC, Anatomical Therapeutic Chemical
65 Classification; EDC, Expanded Diagnostic Clusters; GORD, gastro-esophageal reflux disease.

66 **Notes:** Kaiser-Meyer-Olkin (KMO): 0.732; % cumulative variance: 33.2%.

67

68

69 **S1E Table - Factor scores for women aged 15-44 years**

ATC/EDC	Drug/Disease	Factor1	Factor2	Factor3
N06A	Antidepressants	0.8600	-0.0982	-0.1231
N03A	Antiepileptics	0.7610	-0.0769	-0.0670
N05B	Anxiolytics	0.7584	0.0082	-0.0801
N05A	Antipsychotics	0.5738	-0.0693	-0.0335
PSY09	Depression	0.5535	-0.0904	-0.0440
A02B	Drugs for peptic ulcers and GORD	0.4688	0.1871	0.1702
N02A	Opioids	0.4575	0.1610	-0.0062
PSY01	Anxiety, neuroses	0.4333	-0.0198	-0.0466
PSY19	Sleep disorders of nonorganic origin	0.3776	0.0054	0.0055
N02C	Antimigraine preparations	0.3742	0.0777	-0.0555
NUR21	Neurologic disorders, other	0.3556	-0.0168	0.0348
M01A	Anti-inflammatory and antirheumatic products, non-steroids	0.3550	0.3224	0.0806
NUR03	Peripheral neuropathy, neuritis	0.3093	0.0414	0.0350
A03F	Propulsives	0.2838	0.1342	0.0712
NUT03	Obesity	0.2665	0.0575	0.0821
R06A	Antihistamines for systemic use	-0.0568	0.8167	-0.0570
R03A	Adrenergics, inhalants	0.0513	0.7087	-0.1275
R01A	Decongestants and other nasal preparations for topical use	-0.0524	0.6800	-0.0444
S01G	Decongestants and antiallergics	-0.1184	0.6329	-0.0283
ASMA	Asthma	0.0009	0.4935	-0.1258
RES02	Acute lower respiratory tract infection	0.1409	0.4617	-0.0401
ALL03	Allergic rhinitis	-0.0826	0.4243	-0.0423
H02A	Corticosteroids for systemic use, plain	0.2442	0.4065	0.0103
J01F	Macrolides, lincosamides and streptogramins	0.1226	0.3837	0.0038
J01C	Beta-lactam antibacterials, penicillins	0.0880	0.3651	0.1273
J01M	Quinolone antibacterials	0.1836	0.3413	0.0686
J01D	Other beta-lactam antibacterials	0.1056	0.3320	0.0694
N02B	Other analgesics and antipyretics	0.2171	0.3169	0.2167
D07A	Corticoestrogens, plain	0.0221	0.3086	0.1492
B03A	Iron preparations	-0.0987	-0.0385	0.7959
H03C	Iodine therapy	-0.3295	-0.0731	0.6469
HEM02	Iron deficiency, other deficiency anemias	0.0079	-0.0121	0.5369
B03B	Vitamin B12 and folic acid	0.0477	0.0041	0.4798
H03A	Thyroid preparations	0.1296	-0.0427	0.4306
END04	Hypothyroidism	0.1069	-0.0596	0.3658
G01A	Anti-infectives and antiseptics, excl. Combinations with corticosteroids	0.0523	0.2204	0.2573
DIAB	Diabetes	0.0474	-0.0552	0.2416
B01A	Antithrombotic agents	0.1694	0.0756	0.2415
J01X	Other antibacterials	0.0715	0.1477	0.2121
D01A	Antifungals for topical use	0.0352	0.2112	0.1952
G03A	Hormonal contraceptives for systemic use	-0.0845	0.1766	0.1879
END05	Other endocrine disorders	0.1306	-0.0026	0.1642
MUS14	Low back pain	0.2346	0.0541	0.1580
GSU08	Varicose veins of lower extremities	0.1783	0.0385	0.1106

CAR11	Disorders of lipid metabolism	0.2404	-0.0073	0.0933
SKN13	Disease of hair and hair follicles	0.0473	0.0580	0.0913
SKN02	Dermatitis and eczema	-0.0009	0.2372	0.0697
S01C	Antiinflammatory agents and antiinfectives in combination	0.0351	0.2309	0.0539
GSU06	Chronic cystic disease of the breast	0.0967	0.0026	0.0245
EAR08	Deafness, hearing loss	0.1316	0.0434	0.0023
EYE02	Blindness	0.0138	0.0912	-0.0090
MUS06	Kyphoscoliosis	-0.0162	0.0996	-0.0657

Abbreviations: ATC, Anatomical Therapeutic Chemical Classification; EDC, Expanded Diagnostic Clusters; GORD, gastro-esophageal reflux disease.

Notes: Kaiser-Meyer-Olkin (KMO): 0.740; % cumulative variance: 35.6%.

74 **S1F Table- Factor scores for women aged 45-65 years**

ATC/EDC	Drug/Disease	Factor1	Factor2	Factor3	Factor4
N06A	Antidepressants	0.8980	-0.1147	-0.0025	-0.1195
N05B	Anxiolytics	0.6682	0.0152	-0.0202	-0.0019
PSY09	Depression	0.6131	-0.0878	0.0057	-0.0435
N05C	Hypnotics and sedatives	0.5592	-0.0438	-0.0072	0.0568
N03A	Antiepileptics	0.5406	0.0020	0.0741	0.0453
PSY01	Anxiety, neuroses	0.4116	-0.0001	-0.0337	-0.0995
N02A	Opioids	0.3805	0.1373	0.1475	0.1399
PSY19	Sleep disorders of nonorganic origin	0.3618	-0.0079	-0.0166	0.0931
A02B	Drugs for peptic ulcers and GORD	0.3379	0.2092	0.2092	0.2417
M01A	Antiinflammatory and antirheumatic products, non-steroids	0.2788	0.2881	-0.0121	0.2077
R03A	Adrenergics, inhalants	-0.1009	0.7548	0.1040	-0.1105
R06A	Antihistamines for systemic se	-0.0746	0.7487	-0.0394	-0.0587
R01A	Decongestants and other nasal preparations for topical use	-0.0788	0.6301	-0.0702	-0.0300
ASMA	Asthma	-0.0894	0.5872	0.0567	-0.1262
H02A	Corticosteroids for systemic use, pain	0.0475	0.4867	0.0238	0.1173
J01F	Macrolides, lincosamides and streptogramins	0.0063	0.4468	0.0225	0.0494
J01M	Quinolone antibacterials	0.0253	0.4313	0.0749	0.0600
ALL03	Allergic rhinitis	-0.0102	0.4032	-0.1253	-0.0428
J01C	Beta-lactam antibacterials, penicillins	0.0426	0.3853	0.0700	0.0282
N02B	Other analgesics and antipyretics	0.1672	0.3269	0.1711	0.1550
HTA	Hypertension	-0.1308	-0.0771	0.9601	-0.0185
C09A	Ace inhibitors, plain	-0.1033	-0.0504	0.7041	-0.0338
DIAB	Diabetes	0.0166	-0.0071	0.5854	-0.0658
NUT03	Obesity	0.0607	0.0899	0.5014	-0.0963
B01A	Antithrombotic agents	0.0852	0.0688	0.3699	0.1291
CAR11	Disorders of lipid metabolism	0.0637	-0.0408	0.2951	0.1722
A12A	Calcium	-0.1196	-0.0178	-0.0442	0.8032
END02	Osteoporosis	-0.1011	-0.0544	-0.0526	0.7869
D07A	Corticosteroids, plain	0.0506	0.2863	0.0381	0.0580
ARTRITIS	Arthritis	0.0891	0.0818	0.1864	0.2411
CANCER	Cancer	0.0471	-0.0013	0.0264	0.1828
GSU08	Varicose veins of lower extremities	0.0318	0.1295	0.0818	0.1441
END05	Other endocrine disorders	0.0507	0.0433	0.0539	0.1128
MUS14	Low back pain	0.2051	0.1235	-0.0322	0.1092
EAR08	Deafness, hearing loss	0.0635	0.0906	0.0211	0.0837
END04	Hypothyroidism	0.0776	0.0098	0.0928	0.0771
J01X	Otros antibacterianos	0.0900	0.1560	0.0389	0.0743
NUR21	Neurologic disorders, other	0.1922	0.0659	0.0580	0.0658
EYE02	Blindness	0.0680	0.0847	-0.0031	0.0607
SKN13	Disease of hair and hair follicles	0.0614	0.1021	-0.0415	0.0529
NUR03	Peripheral neuropathy, neuritis	0.1800	0.0977	0.0773	0.0470
SKN02	Dermatitis and eczema	0.0487	0.2127	0.0134	0.0406
HEM02	Iron deficiency, other deficiency anemias	0.1139	0.0882	0.0526	-0.0781

75 **Abbreviations:** ATC, Anatomical Therapeutic Chemical Classification; EDC, Expanded Diagnostic Clusters;
76 GORD, gastro-esophageal reflux disease.
77 **Notes:** Kaiser-Meyer-Olkin (KMO): 0.803; % cumulative variance: 31.3%.
78

3.2. Artículo 2

Moreno Juste A, Gimeno Miguel A, Poblador Plou B, González Rubio F, Aza Pascual-Salcedo MM, Menditto E, Prados Torres A. **Adherence to treatment of hypertension, hypercholesterolaemia and diabetes in an elderly population of a Spanish cohort.** Med Clin (Barc). 2019;153(1):1–5.

Background: Sub-optimal adherence to treatment in the general population has been highlighted in several studies, especially in the elderly and/or chronic patients. This study aims to describe the adherence to treatment of diabetes mellitus, dyslipidemia and hypertension, and to identify the factors that influence adherence.

Method: Retrospective, cross-sectional observational study on 16,208 patients aged ≥ 65 years from the EpiChron Cohort who initiated a treatment in monotherapy of an antidiabetic, a lipid-lowering or an antihypertensive medication in 2010. Adherence was measured by calculating the medication possession ratio (MPR) during one year of follow-up, considering adherent those cases with $MPR \geq 80\%$. We performed a descriptive study, and a logistic regression model was used to identify the predictors of low adherence.

Results: Adherence to antidiabetics, antihypertensive and lipid-lowering drugs was 72.4%, 50.7% and 44.3%, respectively. An increase in adherence of 3-8% was observed for each additional chronic disease suffered by the patient. The presence of mental illness did not affect adherence, and sex, age and number of prescribed drugs did not present consistent effects.

Conclusion: The results obtained show a sub-optimal adherence to treatment for the three chronic diseases studied. Adherence increased with the number of chronic diseases, while sex, age and number of drugs did not show a consistent effect. It is necessary to investigate if there are other factors that may influence therapeutic adherence, since improving adherence may have a greater impact on health than any progress in therapies.



Original

Adherencia al tratamiento de hipertensión arterial, hipercolesterolemia y diabetes en población anciana de una cohorte española



Aida Moreno Juste^{a,b,*}, Antonio Gimeno Miguel^a, Beatriz Poblador Plou^a, Francisca González Rubio^{a,b,c}, María Mercedes Aza Pascual-Salcedo^{a,b}, Enrica Menditto^d y Alexandra Prados Torres^a

^a Grupo EpiChron de Investigación en Enfermedades Crónicas, Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (IACS), IIS Aragón, REDISSEC ISCIII, Zaragoza, España

^b Servicio Aragonés de Salud (SALUD), Zaragoza, España

^c Grupo de Trabajo de Utilización de Fármacos de la semFYC, España

^d CIRFF, Centro de Farmacoeconomía, Universidad de Nápoles Federico II, Nápoles, Italia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 10 de julio de 2018

Aceptado el 18 de octubre de 2018

On-line el 29 de noviembre de 2018

Palabras clave:

Adherencia
Medicación
Polifarmacia
Multimorbilidad
Enfermedades crónicas

RESUMEN

Antecedentes y objetivo: Varios estudios han puesto de manifiesto un cumplimiento terapéutico subóptimo en la población general, sobre todo en ancianos y en enfermos crónicos. El objetivo de este estudio es describir la adherencia al tratamiento de diabetes mellitus, dislipidemia e hipertensión arterial, e identificar los factores que la influyen.

Material y métodos: Estudio observacional transversal retrospectivo sobre 16.208 pacientes mayores de 65 años de la Cohorte EpiChron, que iniciaron tratamiento en monoterapia de un antidiabético, un hipolipidemiante o un antihipertensivo en 2010. La adherencia se midió mediante el cálculo de la relación de posesión de medicación durante un año de seguimiento, considerándose adherentes los casos con posesión de medicación $\geq 80\%$. Se realizó un estudio descriptivo y un modelo de regresión logística para identificar los factores predictores de baja adherencia.

Resultados: La adherencia a los antidiabéticos, antihipertensivos e hipolipidemiantes fue del 72,4; 50,7 y 44,3%, respectivamente. Se observó un aumento en la adherencia del 3-8% por cada enfermedad crónica adicional del paciente. La presencia de enfermedad mental no afectó a la adherencia, y el sexo, edad y número de fármacos prescritos no presentaron efectos consistentes.

Conclusiones: Los resultados obtenidos ponen de manifiesto una adherencia al tratamiento subóptima en las enfermedades crónicas estudiadas. La adherencia aumentó con el número de enfermedades crónicas, mientras que sexo, edad y número de fármacos no presentaron un efecto consistente. Es necesario investigar si existen otros factores que puedan influir en la adherencia terapéutica, ya que su mejora puede tener mayor impacto en la salud que cualquier avance en las terapias.

© 2018 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Adherence to treatment of hypertension, hypercholesterolaemia and diabetes in an elderly population of a Spanish cohort

ABSTRACT

Background and objective: Sub-optimal adherence to treatment in the general population has been highlighted in several studies, especially in the elderly and/or chronic patients. This study aims to describe the adherence to treatment of diabetes mellitus, dyslipidaemia and hypertension, and to identify the factors that influence adherence.

Material and method: Retrospective, cross-sectional observational study on 16,208 patients aged ≥ 65 years from the EpiChron Cohort who initiated monotherapy treatment of an antidiabetic, a lipid-lowering or an antihypertensive medication in 2010. Adherence was measured by calculating the

Keywords:

Adherence
Medication
Polypharmacy
Multimorbidity
Chronic diseases

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: aidamorenaj@gmail.com (A. Moreno Juste).

medication possession ratio during one year, considering those cases with medication possession ratio $\geq 80\%$ to be adherent. We performed a descriptive study, and a logistic regression model was used to identify the predictors of low adherence.

Results: Adherence to antidiabetics, antihypertensive and lipid-lowering drugs was 72.4%, 50.7% and 44.3%, respectively. An increase in adherence of 3–8% was observed for each additional chronic disease suffered by the patient. The presence of mental illness did not affect adherence, and sex, age and number of prescribed drugs did not present consistent effects.

Conclusion: The results obtained show a sub-optimal adherence to treatment for the 3 chronic diseases studied. Adherence increased with the number of chronic diseases, while sex, age and number of drugs did not show a consistent effect. It is necessary to investigate if there are other factors that may influence therapeutic adherence, since improving adherence may have a greater impact on health than any progress in therapies.

© 2018 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la multimorbilidad como la presencia de 2 o más enfermedades crónicas en una misma persona¹. Este fenómeno es muy incidente en la mayoría de los países y su repercusión es mayor en la población de más edad, en la que los problemas de salud se acumulan debido a la mejoría de las condiciones socioeconómicas y a los avances en el campo de la salud, que han permitido que una proporción significativa de la población sobreviva a enfermedades previamente mortales². En España, según la Encuesta Nacional de Salud, la denominada población anciana joven de 65–74 años padece un promedio de 2,8 problemas crónicos de salud, mientras que los mayores de 75 años tienen de media 3,2 enfermedades³. Por otra parte, la multimorbilidad se asocia con la polifarmacia o prescripción simultánea y prolongada de múltiples medicamentos, lo que implica una serie de consecuencias indeseables, como aumento del riesgo de utilización inadecuada de fármacos, aparición de sintomatología secundaria al incumplimiento, infrautilización de fármacos eficaces, interacciones farmacológicas y reacciones adversas^{3,4}. El cumplimiento terapéutico, en términos de tomar medicamentos, seguir dietas o realizar cambios en el estilo de vida por parte del paciente, también puede verse afectado por la toma simultánea de varios fármacos⁵. Una de las formas de determinar el grado en que los pacientes siguen las instrucciones que acompañan a los tratamientos prescritos es medir la adherencia a la medicación⁶. Las enfermedades crónicas son las más afectadas por una baja adherencia: se estima que alrededor de un 50% de la población que presenta enfermedad crónica no toma su medicación de la forma prescrita. El estudio de los factores relacionados con una baja adherencia terapéutica es crucial para diseñar estrategias de prevención que sirvan para aumentar la efectividad del tratamiento, disminuir la morbilidad y mejorar la calidad de vida del paciente⁷.

El objetivo de este estudio fue determinar la adherencia terapéutica a los fármacos más utilizados para el tratamiento de diabetes mellitus tipo 2, hipercolesterolemia e hipertensión arterial en nuevos usuarios de estos medicamentos de 65 años o más, y estudiar su efecto sobre sexo, edad, número de fármacos y presencia de otras dolencias crónicas y enfermedad mental.

Material y métodos

Diseño y población del estudio

Estudio observacional transversal retrospectivo realizado en la Cohorte EpiChron que integra, de forma anonimizada, información demográfica, clínica, de dispensación de fármacos, uso de servicios y resultados en salud procedente de las historias clínicas y de

bases de datos clínico-administrativas de los usuarios del Sistema Aragonés de Salud⁸. Este estudio cuenta con el dictamen favorable del Comité de Ética de la Investigación de la Comunidad de Aragón (PI16/088).

Los fármacos dispensados fueron codificados según el Sistema de Clasificación Anatómica Terapéutica Química (ATC)⁹. Se seleccionaron aquellos pacientes de la cohorte de 65 o más años de edad que iniciaron una prescripción en monoterapia oral entre el 1 de julio y el 31 de diciembre de 2010 de alguno de los siguientes: a) un fármaco antidiabético oral (biguanidas, A10BA, sulfonilureas, A10BB, inhibidores de la alfa-glucosidasa, A10BF, tiazolidinodionas, A10BG, inhibidores de la dipeptil peptidasa 4, A10BH, u otros antidiabéticos orales, A0BX); b) un fármaco hipolipemiente (inhibidores de la HMG-CoA reductasa, C10AA, fibratos, C10AB, secuestrantes de ácidos biliares, C10AC, u otros modificadores de lípidos, C10AX) o c) un fármaco antihipertensivo del sistema renina-angiotensina (inhibidores de la enzima convertasa angiotensina, C09AA, o antagonistas de la angiotensina II, C09CA). Se excluyó a aquellos pacientes: a) con algún fármaco del mismo grupo a estudio prescrito en los 6 meses anteriores a su inclusión en el estudio; b) que no mantuvieron la monoterapia, ni en combinación farmacológica ni por separado; c) sin un año de datos validados de la prescripción del fármaco o d) con una única dispensación del fármaco a estudio.

Con estos criterios se obtuvo una muestra final de 16.208 pacientes, que fueron clasificados en cada uno de los grupos farmacológicos a estudio con base en el nuevo fármaco prescrito en la fecha índice, y seguidos durante un periodo de 12 meses.

Variables

Se registró el sexo y la edad de cada paciente, considerando la edad a fecha de su inclusión en el estudio, que se estratificó en 3 grupos (65–74, 75–84 y ≥ 85 años). Se recogieron otras variables explicativas de los pacientes en los 6 meses anteriores a la inclusión en el estudio, como número de fármacos coprescritos, número de enfermedades crónicas y presencia de enfermedad mental. Como número de fármacos coprescritos se incluyeron todos los códigos ATC, salvo ATC J (antiinfecciosos de uso sistémico) y ATC V (varios), ya que solo se consideraron los fármacos empleados de forma crónica. Los diagnósticos crónicos fueron codificados según la Clasificación Internacional de Atención Primaria y la Clasificación Internacional de Enfermedades y, posteriormente, se unificaron en *Expanded Diagnostic Clusters* (EDC) usando el *software* Johns Hopkins ACG® System (versión 11.0, The Johns Hopkins University, Baltimore, MD, EE. UU.). Se consideró presencia de enfermedad mental a la presencia de alguno de los siguientes códigos diagnósticos: PSY01 (ansiedad, neurosis), PYS02 (abuso de sustancias), PSY04 (problemas del comportamiento), PSY05 (trastorno de

déficit de atención), PSY07 (esquizofrenia y psicosis afectiva), PSY08(trastornos de personalidad), PSY09 (depresión), o NUR11 (demencia y delirios).

Como variable resultado, se cuantificó la adherencia terapéutica mediante la medición de la tasa de utilización del medicamento (MPR, por las siglas en inglés de *medication possession ratio*) para cada uno de los grupos farmacológicos a estudio. El cálculo del MPR es un método estándar para la evaluación de la adherencia y se define como el número de unidades farmacológicas dispensadas dividido para el número de unidades esperadas para el periodo de observación¹⁰. Se calcula como la proporción del número de días con tratamiento suministrado durante el período intencionado de tratamiento, es decir, $100 \times \sum (\text{días suministrados})/365$. El número de días en los que se suministró tratamiento se estimó según el número de comprimidos dispensados durante el año de seguimiento, asumiendo en nuestro caso que la posología del tratamiento fue de un comprimido al día. Una vez calculado el MPR, se creó la variable dicotómica «Adherencia al tratamiento (sí/no)» considerando que un paciente fue adherente si $\text{MPR} \geq 80\%$ ¹¹.

Análisis estadístico

Se realizó un estudio descriptivo de la población y de la adherencia terapéutica para cada grupo farmacológico a estudio. Una vez medida la adherencia de los nuevos usuarios para cada grupo de fármacos, se realizó un modelo de regresión logística binaria para valorar la relación entre adherencia (variable dependiente) y las variables independientes: sexo, edad (estratificada en los 3 grupos de edad), número de fármacos coprescritos, número de comorbilidades crónicas y presencia de enfermedad mental. Para cada media se calcularon los intervalos de confianza al 95%, y en la regresión logística se consideró un nivel de significación estadística del 0,05. El conjunto de cálculos fue realizado en el *software* Stata (versión 12.0, StataCorp LLC, College Station, TX, EE. UU.).

Resultados

La población a estudio estuvo conformada por 2.950 nuevos usuarios de antidiabéticos, 7.076 nuevos consumidores de hipolipidemiantes y 6.182 nuevos usuarios de antihipertensivos. La mayor parte de los nuevos usuarios de estos fármacos fueron pacientes de edades comprendidas entre 65 y 74 años en el caso de los hipolipidemiantes, y de entre 75 y 84 años en el caso de los antidiabéticos y antihipertensivos. En todos los grupos farmacológicos hubo una mayor proporción de mujeres que de hombres. El cálculo del MPR mostró adherencias al tratamiento que oscilaron entre un 44 y un 72% de los pacientes, en el caso de los nuevos usuarios de hipolipidemiantes y antidiabéticos, respectivamente (tabla 1).

Tabla 1

Incidencia de nuevos usuarios en monoterapia oral de antidiabéticos, hipolipidemiantes y antihipertensivos en pacientes de 65 años o más de la Cohorte EpiChron entre el 1 de julio y el 31 de diciembre de 2010, según edad y sexo, y adherencia terapéutica a cada uno de los grupos farmacológicos

	Antidiabéticos	Hipolipidemiantes	Antihipertensivos
Sexo (n, %)			
Mujer	1.555 (52,7)	4.220 (59,6)	3.449 (55,8)
Hombre	1.395 (47,3)	2.856 (40,4)	2.733 (44,2)
Edad (n, %)			
65-74	1.213 (41,1)	3.497 (49,4)	2.422 (39,2)
75-84	1.301 (44,1)	2.826 (39,9)	2.731 (44,2)
≥ 85	436 (14,8)	753 (10,7)	1.029 (16,6)
Adherencia al tratamiento^a (%)			
Sí	72,4	44,3	50,7

^a Medida como tasa de utilización de la medicación (MPR). Un paciente se consideró adherente si $\text{MPR} \geq 80\%$.

Tabla 2

Efecto del sexo, la edad, el número de fármacos prescritos, el número de enfermedades crónicas y la presencia de enfermedad mental sobre la adherencia al tratamiento en nuevos usuarios en monoterapia oral de antidiabéticos, hipolipidemiantes o antihipertensivos

	OR (IC 95%) ^a	p
Antidiabéticos		
Sexo (mujer vs. hombre)	1,01 (0,862-1,19)	0,883
Edad		
75-84 vs. 65-74	0,960 (0,812-1,13)	0,630
≥85 vs. 65-74	0,832 (0,655-1,06)	0,133
N.º de fármacos coprescritos	0,959 (0,942-0,977)	<0,001
N.º de enfermedades crónicas	1,079 (1,05-1,11)	<0,001
Presencia de enfermedad mental	0,864 (0,712-1,05)	0,137
Hipolipidemiantes		
Sexo (mujer vs. hombre)	0,812 (0,731-0,902)	<0,001
Edad		
75-84 vs. 65-74	0,858 (0,770-0,957)	0,006
≥85 vs. 65-74	0,675 (0,563-0,809)	<0,001
N.º de fármacos coprescritos	1,02 (1,01-1,03)	0,002
N.º de enfermedades crónicas	1,07 (1,05-1,09)	<0,001
Presencia de enfermedad mental	0,924 (0,813-1,05)	0,221
Antihipertensivos		
Sexo (mujer vs. hombre)	0,877 (0,785-0,980)	0,021
Edad		
75-84 vs. 65-74	1,01 (0,897-1,13)	0,878
≥85 vs. 65-74	0,949 (0,808-1,12)	0,529
N.º de fármacos coprescritos	1,01 (0,999-1,03)	0,072
N.º de enfermedades crónicas	1,03 (1,01-1,05)	0,001
Presencia de enfermedad mental	1,01 (0,881-1,16)	0,893

^a Para cada variable explicativa se proporciona el *odds ratio* (OR) de ser adherente, acompañado de su intervalo de confianza al 95%.

El modelo de regresión logística aplicado en el grupo de nuevos usuarios de antidiabéticos mostró que la adherencia al tratamiento disminuye en un 4,1% por cada fármaco coprescrito a los antidiabéticos, mientras que por cada comorbilidad crónica concomitante aumenta la probabilidad de ser adherente en un 7,9% (tabla 2). Por el contrario, el sexo, la edad y la presencia de enfermedad mental no modificaron la adherencia a este grupo farmacológico. En el grupo de nuevos consumidores de hipolipidemiantes, se observó que ser mujer disminuye la probabilidad de ser adherente en un 18,8% en comparación con ser hombre. Los pacientes entre 75 y 84 años presentaron una probabilidad de ser adherentes un 14,2% menor que el grupo de referencia de 65 a 74 años, mientras que en el caso de los mayores de 85 años esta probabilidad fue un 32,5% menor. Cada comorbilidad crónica adicional presentada por los pacientes con hipolipidemiantes aumentó la probabilidad de ser adherente un 6,7%, y con cada fármaco coprescrito se vio aumentada en un 2,2%. Por último, los modelos de regresión logística revelaron una probabilidad un 12,3% menor de ser adherentes a los antihipertensivos en el caso de las mujeres. La probabilidad de ser adherentes aumentó en un 3,5% con cada comorbilidad crónica añadida, mientras que no se observó relación con la edad, número de fármacos coprescritos ni presencia de enfermedad mental.

Discusión

Este trabajo estudia la adherencia terapéutica al tratamiento de 3 de las enfermedades crónicas más prevalentes en población aragonesa de 65 años o más, como son la hipertensión arterial, la hipercolesterolemia y la diabetes mellitus de tipo 2, así como los factores que la condicionan.

A pesar de la importancia de un buen cumplimiento terapéutico en el tratamiento de estas enfermedades crónicas, en nuestro estudio se observa en general una baja adherencia al tratamiento, sobre todo en el caso de los hipolipidemiantes y los antihipertensivos, en los que aproximadamente solo uno de cada 2 pacientes es adherente. Este hecho puede traducirse en un aumento de las

complicaciones de la enfermedad a largo plazo y en un aumento de la morbimortalidad¹². Otros estudios han arrojado niveles mayores de adherencia al tratamiento hipolipidemiante, como uno realizado en pacientes con enfermedad coronaria, donde la adherencia fue de un 79,8% de los casos a los 400 días de seguimiento¹³. En otro estudio realizado en el año 2010, se reportó una adherencia al tratamiento con antihipertensivos del 79,8%, pero esta fue medida con la técnica de la dosis diaria definida¹⁴. Esto, junto con posibles diferencias en los criterios de inclusión de los pacientes, podría justificar en parte las diferencias observadas con nuestro estudio.

Por el contrario, las cifras de adherencia a antidiabéticos revelaron que casi 3 de cada 4 pacientes son adherentes a su tratamiento. En un estudio de 2011 se encontraron resultados similares, con una adherencia a los antidiabéticos también superior a la observada con los hipolipidemiantes (68,6 vs. 57,5%)¹⁵.

Con relación a los factores que influyen en la adherencia, se observó que en el grupo de nuevos usuarios de antihipertensivos e hipolipidemiantes la adherencia fue mayor en los hombres que en las mujeres. Este hecho ha sido interpretado por algunos autores considerando que la menor adherencia en mujeres es debido al papel de cuidadora principal de la familia, de forma que tienen menos tiempo y energía para su propio cuidado personal¹⁶. En cuanto a la edad, únicamente se relacionó de forma significativa con la probabilidad de adherencia en el grupo de hipolipidemiantes, en el que a mayor edad se observó una disminución drástica de la adherencia. En este sentido, no hay consenso sobre el papel de la edad en la adherencia, ya que en algunos estudios se ha observado un aumento de la adherencia conforme aumenta la edad, mientras que otros indican lo contrario¹⁷. Por otra parte, no existen estudios que investiguen las causas de la falta de adherencia a los hipolipidemiantes en prevención primaria. Algunas hipótesis sobre este hecho que se han propuesto recientemente especulan sobre que la falta de adherencia a estos fármacos podría ser debida a los efectos adversos sufridos por los pacientes y no reconocidos por los profesionales como tales, de forma que los propios pacientes abandonan el tratamiento al no encontrarse bien con la toma de los fármacos.

Además del sexo y la edad, también se han relacionado con la adherencia el número de fármacos y las comorbilidades concomitantes, la presencia de sintomatología, el hecho de que se trate de un tratamiento curativo o preventivo, el conocimiento de la enfermedad y la presencia de enfermedad mental, entre otros. La falta de motivación y la disminución de la atención y la memoria han sido valorados también como causa de baja adherencia en algunos estudios¹⁴, aunque en nuestro caso no se han estudiado estos factores, ya que no se dispone de información al respecto. En nuestro estudio, el efecto sobre la adherencia de otros fármacos administrados de forma simultánea no fue consistente. En la bibliografía se ha observado cómo la complejidad del tratamiento es inversamente proporcional a la adherencia¹⁴. En un estudio realizado sobre adherencia al tratamiento con antihipertensivos en Nueva Jersey se observó que tener prescritos más de 8 fármacos disminuía la probabilidad de adherencia¹⁸. De forma similar, en un estudio en la comunidad autónoma de Aragón en 2010 también se concluyó que la polifarmacia se asocia a una baja adherencia al tratamiento. Entre los factores que se han relacionado en este aspecto con una disminución de la adherencia destacan la prescripción de un gran número de fármacos, la dispensación de medicación de forma no sincronizada, la frecuencia de la administración, la variabilidad en las dosis y las instrucciones especiales a la hora de tomar la medicación¹⁴.

Al contrario del efecto del número de fármacos coprescritos, que no fue consistente, sí que se observa en este estudio un aumento de la adherencia terapéutica conforme aumenta el número de enfermedades crónicas que presenta el paciente, independientemente del grupo farmacológico estudiado. La adherencia al tratamiento aumentó en término medio entre un 3 y un 8% por cada comorbilidad crónica adicional. El efecto sobre la adherencia terapéutica

de la presencia de múltiples enfermedades crónicas o multimorbilidad ha sido ampliamente estudiado, valorándose la presencia de asociaciones positivas entre enfermedades y la adherencia a la medicación antihipertensiva¹⁹. En un estudio sobre hipolipidemiantes, la adherencia aumentó del 56% en los pacientes con una sola comorbilidad crónica al 72% en pacientes con 3 o más comorbilidades²⁰. Por el contrario, algunos estudios han demostrado que la presencia de otras comorbilidades está asociada a una disminución de la adherencia^{21,22}. En otro trabajo, se observó que las comorbilidades que requerían un consumo regular de medicamentos no afectaron el cumplimiento de los pacientes con antihipertensivos²². También se ha señalado que la sintomatología influye de forma positiva en el cumplimiento terapéutico ya que, al presentar sintomatología, los pacientes son más conscientes de la enfermedad y toman la medicación para evitarla, por lo que se adhieren más al tratamiento establecido. Así, es fácil de entender que existan altas tasas de incumplimiento en procesos asintomáticos como la dislipidemia²³. Otra de las causas de buena adherencia puede ser que el consumo de este tipo de fármacos se deba a una prevención secundaria. En varios estudios se ha observado que en prevención primaria existe una mayor tasa de no cumplimiento que en la prevención secundaria, así como que la presencia de comorbilidades cardiovasculares o complicaciones derivadas de la enfermedad mejoran la adherencia^{24,25}. Se ha observado una mayor adherencia al tratamiento de la hipertensión arterial en pacientes con mayor riesgo cardiovascular, probablemente debido a una mayor conciencia de la importancia del tratamiento por parte tanto del paciente como de su médico de Atención Primaria, así como a una mayor motivación para seguir el curso del tratamiento¹⁴.

La heterogeneidad en los resultados y conclusiones de los diferentes estudios puede estar relacionada con el hecho de que la adherencia a la medicación es un fenómeno complejo influido por varios factores, incluyendo el conocimiento sobre la enfermedad, la actitud de los pacientes, el entorno socioeconómico, los problemas del sistema de salud, la relación médico-paciente y el papel de los farmacéuticos^{22,26}. Este hecho se ha corroborado en un estudio basado en entrevistas a pacientes con diabetes mellitus de tipo 2, que señala que la mayoría de estos pacientes entienden la importancia de tomar medicamentos y al mismo tiempo reconocen la importancia de estar adecuadamente informados sobre su enfermedad, las comorbilidades y los beneficios de la medicación²⁷.

Fortalezas y limitaciones

La principal fortaleza de este estudio es que se trata de un estudio de base poblacional a gran escala realizado en una cohorte validada para investigación en enfermedades crónicas y farmacoepidemiología, en la que los datos son tratados mediante un control de calidad continuo. Además, la inclusión en el estudio únicamente de pacientes de nueva prescripción de cada uno de los fármacos estudiados minimiza el riesgo de aparición de sesgos de confusión.

Entre las principales limitaciones destaca que, para medir la adherencia al tratamiento, se considera que cada paciente consume un comprimido del fármaco al día. La mayor dosificación diaria en algunos casos produciría una sobrestimación de la adherencia, ya que los pacientes con más de una dispensación pueden dejar de tomar la medicación o consumirla de forma incorrecta y ser considerados adherentes. También puede ocurrir lo contrario y que la dosis diaria sea menor a un comprimido, que haga que la receta dispensada dure más días de lo calculado y se produzca una infraestimación de la adherencia. Además, se supone que la dispensación para la misma enfermedad es igual para todos los pacientes, lo que no se corresponde con la práctica clínica en la que la prescripción se realiza de forma individualizada según la tolerabilidad de cada paciente, los comportamientos de la enfermedad o las interacciones

con otros fármacos²⁸. El método del cálculo del MPR para valorar la adherencia asume que los comprimidos dispensados son consumidos por el paciente, aunque este método se acepta como estándar para medir la adherencia debido a la dificultad que supone medir el consumo real de la medicación²⁹. Por otra parte, se desconocen tanto las causas de la interrupción del tratamiento, que podría deberse a la aparición de efectos adversos o a la percepción de una baja eficacia^{20,30}, como las indicaciones del tratamiento para valorar de forma más exhaustiva la adherencia terapéutica. Asimismo, este estudio no incluye información sobre algunas otras variables que también podrían influir la adherencia al tratamiento, como son la función física, la fragilidad o la discapacidad.

Conclusiones

Los resultados obtenidos ponen de manifiesto una adherencia subóptima al tratamiento en las 3 enfermedades crónicas estudiadas. En cuanto a los factores que modulan la adherencia, se ha observado que la adherencia aumenta con el número de enfermedades crónicas, mientras que el sexo, la edad, la enfermedad mental y el número de fármacos no presentan un efecto consistente sobre la adherencia. Este estudio es exploratorio e invita a la realización de otros para valorar la adherencia terapéutica en el caso de combinaciones de fármacos y, de forma más exhaustiva, el papel que ejercen factores como los efectos adversos, el conocimiento del paciente sobre la importancia del correcto tratamiento de las enfermedades crónicas, el entorno social del paciente, o si se trata de prevención primaria o secundaria. Los resultados obtenidos podrían ayudar a la puesta en marcha de actuaciones sobre el paciente dirigidas a mejorar la adherencia terapéutica a las enfermedades crónicas y a evitar así las consecuencias negativas del incumplimiento terapéutico ya que, como afirma la OMS, mejorar la adherencia terapéutica puede tener un mayor impacto en la salud que cualquier avance en las terapias.

Fuentes de financiación

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial ni entidades sin ánimo de lucro.

Conflictos de intereses

Ninguno.

Agradecimientos

Los autores agradecen su colaboración a los miembros de Action Group A1 del European Innovation Partnership on Active and Healthy Ageing (EIP-AHA).

Bibliografía

- Gauld R, Blank R, Burgers J, Cohen AB, Dobrow MK, Ikegami NK, et al. The World Health Report 2008 - Primary healthcare: How wide is the gap between its agenda and implementation in 12 high-income health systems? *Health Policy*. 2012;7:38–58.
- Prados-Torres A, Poblador-Plou B, Calderón-Larrañaga A, Gimeno-Feliu LA, González-Rubio F, Poncel-Falcó A, et al. Multimorbidity patterns in primary care: Interactions among chronic diseases using factor analysis. *PLoS One*. 2012;7:e32190.
- Prados-Torres A, del Cura-González I, Prados-Torres D, López-Rodríguez JA, Leiva-Fernández F, Calderón-Larrañaga A, et al. Effectiveness of an intervention for improving drug prescription in primary care patients with multimorbidity and polypharmacy: Study protocol of a cluster randomized clinical trial (Multi-PAP project). *Implement Sci*. 2017;12:54.
- Calderón-Larrañaga A, Gimeno-Feliu LA, González-Rubio F, Poblador-Plou B, Lairla-San José M, Abad-Díez JM, et al. Polypharmacy patterns: Unravelling systematic associations between prescribed medications. *PLoS One*. 2013;8:e84967.
- Vermiere E, Hearnshaw H, Van Royen PD. Patient adherence to treatment: Three decades of research: A comprehensive review. *J Clin Pharm Ther*. 2001;26:331–42.
- Calderón-Larrañaga A, Poblador-Plou B, González-Rubio F, Gimeno-Feliu LA, Abad-Díez JM, Prados-Torres A. Multimorbidity, polypharmacy, referrals, and adverse drug events: Are we doing things well? *Br J Gen Pract*. 2012;62:e821–6.
- World Health Organization. Adherence to long-term therapies: Evidence for action [Internet]. 2015 [consultado 3 Jul 2018]. Disponible en: <http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence-report/en/>.
- Prados-Torres A, Poblador-Plou B, Gimeno-Miguel A, Calderón-Larrañaga A, Poncel-Falcó A, Gimeno-Feliu LA, et al. Cohort Profile: The Epidemiology of Chronic Diseases and Multimorbidity. The EpiChron Cohort Study. *Int J Epidemiol*. 2018;0(0).
- World Health Organization. Collaborating Centre for Drugs Statistics Methodology - ATC/DDD Index [Internet]. [consultado 19 Mar 2018]. Disponible en: <https://www.whocc.no/atc-ddd-index/>.
- Menditto E, Orlando V, Malo-Fumana S, Prados-Torres A, Cahir C. Measuring medication adherence in health-related databases. En: Costa E, editor. *Adherence to Medical Plans for Active and Healthy Ageing*. Nueva York: Nova Science Publisher; 2017. p. 189–206.
- O'Shea MP, Teeling M, Bennet. An observational study examining the effect of comorbidity on the rates of persistence and adherence to newly initiated oral anti-hyperglycaemic agents. *Pharmacoeconomics*. 2013;33:1236–1244.
- Alefisat EA, Abu Farha RK, Al-Debei MM. Self-reported adherence among individuals at high risk of metabolic syndrome: Effect of knowledge and attitude. *Med Princ Pract*. 2017;26:157–63.
- Chi MD, Vansomphone SS, Liu ILA, Cheetham TC, Green KR, Scott RD, et al. Adherence to statins and LDL-cholesterol goal attainment. *Am J Manag Care*. 2014;20:e105–12.
- Calderón-Larrañaga A, Diaz E, Poblador-Plou B, Gimeno-Feliu LA, Abad-Díez JM, Prados-Torres A. Non-adherence to antihypertensive medication: The role of mental and physical comorbidity. *Int J Cardiol*. 2016;207:310–6.
- Zhang Q, Zhao C, Davies MJ, Radican L, Seck T. Compliance and persistence with concomitant statin and oral antihyperglycemic therapy. *Am J Manag Care*. 2011;17:746–52.
- Rolnick SJ, Pawloski PA, Hedblom BD, Asche SE, Bruzek RJ. Patient characteristics associated with medication adherence. *Clin Med Res*. 2013;11:54–65.
- Pedan A, Varasteh L, Schneeweiss S. Analysis of factors associated with statin adherence in a hierarchical model considering physician, pharmacy, patient, and prescription characteristics. *J Manag Care Pharm*. 2007;13:487–96.
- Monane M, Bohn RL, Gurwitz JH, Glynn RJ, Levin R, Avorn J. The effects of initial drug choice and comorbidity on antihypertensive therapy compliance. Results from a population-based study in the elderly. *Am J Hypertens*. 1997;10:697–704.
- Lee C-Y, Huang C-C, Shih H-C, Huang K-H. Factors influencing antihypertensive medication compliance in Taiwan: A nationwide population-based study. *Eur J Prev Cardiol*. 2013;20:930–7.
- Latry P, Molimard M, Dedieu B, Couffignal T, Bégaud B, Martin-Latry K. Adherence with statins in a real-life setting is better when associated cardiovascular risk factors increase: A cohort study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2011;11:46.
- McGovern A, Hinton W, Calderara S, Munro N, Whyte M, de Lusignan S. A class comparison of medication persistence in people with type 2 diabetes: A retrospective observational study. *Diabetes Ther*. 2018;9:229–42.
- Saadat Z, Nikdoust F, Aerab-Sheibani H, Bahremand M, Shobeiri E, Saadat H, et al. Adherence to antihypertensives in patients with comorbid condition. *Nephrourol Mon*. 2015;7, e299863.
- Orueta R, Toledano P, Gómez-Calcerrada RM. Actualización en Medicina de Familia: Cumplimiento terapéutico. *Med Fam Semer*. 2008;34:235–43.
- Saarti S, Hajj A, Karam L, Jabbour H, Sarkis A, El Osta N, et al. Association between adherence, treatment satisfaction and illness perception in hypertensive patients. *J Hum Hypertens*. 2016;30:341–5.
- Sanfeliix-Gimeno G, Peiró S, Ferreros I, Pérez-Vicente R, Librero J, Catalá-López F, et al. Adherence to evidence-based therapies after acute coronary syndrome: A retrospective population-based cohort study linking hospital, outpatient, and pharmacy health information systems in Valencia, Spain. *J Manag Care Pharm*. 2013;19:247–57.
- Menditto E, Cahir C, AzaPascual-Salcedo M, Bruzzese D, Poblador-Plou B, Malo S, et al. Adherence to chronic medication in older populations: Application of a common protocol among three European cohorts. *Patient Prefer Adherence*. 2018;12:1975–87.
- Labrador Barba E, Rodríguez de Miguel M, Hernández Mijares A, Alonso-Moreno FJ, Orera Peña ML, Aceituno S, et al. Medication adherence and persistence in type 2 diabetes mellitus: Perspectives of patients, physicians and pharmacists on the Spanish health care system. *Patient Prefer Adherence*. 2017;11:707–18.
- American Diabetes Association. 8. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of medical care in diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2017;41(Suppl 1):S64–S74.
- Halpern MT, Khan ZM, Schmier JK, Burnier M, Caro JJ, Cramer J, et al. Recommendations for evaluating compliance and persistence with hypertension therapy using retrospective data. *Hypertension*. 2006;47:1039–48.
- Ah YM, Lee JY, Choi YJ, Kim B, Choi KH, Kong J, et al. Persistence with antihypertensive medications in uncomplicated treatment-naïve patients: Effects of initial therapeutic classes. *J Korean Med Sci*. 2015;30:1800–6.

3.3. Artículo 3

Moreno-Juste A, Poblador-Plou B, Aza-Pascual-Salcedo MM, González-Rubio F , Malo S, Librero López J, Pico-Soler V, Giménez Labrador E, Mucherino S, Orlando V , Menditto E, Prados-Torres A, Gimeno-Miguel A. **Initial therapy, regimen change and persistence in a Spanish cohort of newly treated type 2 diabetes patients: a retrospective, observational study using real-world data.** International Journal of Environmental Research and Public Health 2020;17 (10):3742.

Background: The World Health Organization considers the non-adherence to medication a significant issue with global impact, especially in chronic conditions such as type 2 diabetes. We aim to study antidiabetic treatment initiation, add-on, treatment switching, and medication persistence.

Method: We conducted an observational study on 4247 individuals initiating antidiabetic treatment between 2013 and 2014 in the EpiChron Cohort (Spain). We used Cox regression models to estimate the likelihood of non-persistence after a one-year follow-up, expressed as hazard ratios (HRs).

Results: Metformin was the most frequently used first-line antidiabetic (80% of cases); combination treatment was the second most common treatment in adults aged 40–79 years, while dipeptidyl peptidase-4 inhibitors were the second most common in individuals in their 80s and over, and in patients with renal disease. Individuals initiated on metformin were less likely to present addition and switching events compared with any other antidiabetic. Almost 70% of individuals initiated on monotherapy were persistent. Subjects aged 40 and over (HR 0.53–0.63), living in rural (HR 0.79) or more deprived areas (HR 0.77–0.82), or receiving polypharmacy (HR 0.84), were less likely to show discontinuation.

Conclusion: Our findings could help identify the population at risk of discontinuation, and offer them closer monitoring for proper integrated management to improve prognosis and health outcomes.



Article

Initial Therapy, Regimen Change, and Persistence in a Spanish Cohort of Newly Treated Type 2 Diabetes Patients: A Retrospective, Observational Study Using Real-World Data

Aida Moreno-Juste ^{1,2,3,†} , Beatriz Poblador-Plou ^{2,3,†} , Mercedes Aza-Pascual-Salcedo ^{1,2,3},
Francisca González-Rubio ^{1,2,3,4}, Sara Malo ^{5,6} , Julián Librero López ^{3,7} ,
Victoria Pico-Soler ^{1,2,3}, Eva Giménez Labrador ², Sara Mucherino ^{8,9} , Valentina Orlando ^{8,9} ,
Enrica Menditto ^{8,9,*}, Alexandra Prados-Torres ^{2,3,‡} and Antonio Gimeno-Miguel ^{2,3,*,‡}

¹ Servicio Aragonés de Salud (SALUD), 50009 Zaragoza, Spain; aidamorenj@gmail.com (A.M.-J.); maza@salud.aragon.es (M.A.-P.-S.); franciscagonzalezrubio@gmail.com (F.G.-R.); vpico@salud.aragon.es (V.P.-S.)

² EpiChron Research Group, Aragon Health Sciences Institute (IACS), IIS Aragón, Miguel Servet University Hospital, 50009 Zaragoza, Spain; bpoblador.iacs@aragon.es (B.P.-P.); emgimenezl.iacs@aragon.es (E.G.L.); sprados.iacs@aragon.es (A.P.-T.)

³ Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC), ISCIII, 28222 Madrid, Spain; julian.librero.lopez@navarra.es

⁴ Grupo de Trabajo de Utilización de Fármacos de la SemFYC, 50009 Zaragoza, Spain

⁵ Department of Preventive Medicine and Public Health, Faculty of Medicine, University of Zaragoza, 50009 Zaragoza, Spain; smalo@unizar.es

⁶ Grupo de Investigación en Servicios Sanitarios de Aragón (GRISSA), IIS Aragón, 50009 Zaragoza, Spain

⁷ Centro de Investigación Biomédica del Gobierno de Navarra (Navarrabiomed), Universidad Pública de Navarra (UPNA), Complejo Hospitalario de Navarra (CHN), 31008 Pamplona, Spain

⁸ CIRFF, Center of Pharmacoeconomics, University of Naples Federico II, 80131 Napoli NA, Italy; sara.mucherino@unina.it (S.M.); valentina.orlando@unina.it (V.O.)

⁹ Department of Pharmacy, University of Naples Federico II, 80131 Napoli NA, Italy

* Correspondence: enrica.menditto@unina.it (E.M.); agimenomi.iacs@aragon.es (A.G.-M.); Tel.: +39-081-678657 (E.M.); +34-976-765-500 (A.G.-M.)

† These authors contributed equally to this work and served as first co-authors.

‡ These authors contributed equally to this work and served as senior co-authors.

Received: 28 April 2020; Accepted: 20 May 2020; Published: 25 May 2020



Abstract: The World Health Organization considers the non-adherence to medication a significant issue with global impact, especially in chronic conditions such as type 2 diabetes. We aim to study antidiabetic treatment initiation, add-on, treatment switching, and medication persistence. We conducted an observational study on 4247 individuals initiating antidiabetic treatment between 2013 and 2014 in the EpiChron Cohort (Spain). We used Cox regression models to estimate the likelihood of non-persistence after a one-year follow-up, expressed as hazard ratios (HRs). Metformin was the most frequently used first-line antidiabetic (80% of cases); combination treatment was the second most common treatment in adults aged 40–79 years, while dipeptidyl peptidase-4 inhibitors were the second most common in individuals in their 80s and over, and in patients with renal disease. Individuals initiated on metformin were less likely to present addition and switching events compared with any other antidiabetic. Almost 70% of individuals initiated on monotherapy were persistent. Subjects aged 40 and over (HR 0.53–0.63), living in rural (HR 0.79) or more deprived areas (HR 0.77–0.82), or receiving polypharmacy (HR 0.84), were less likely to show discontinuation. Our findings could help identify the population at risk of discontinuation, and offer them closer monitoring for proper integrated management to improve prognosis and health outcomes.

Keywords: adherence; antidiabetics; comorbidity; diabetes; persistence; real-world data; Spain; treatment patterns

1. Introduction

The term diabetes encompasses a major group of chronic diseases with some of the highest prevalence rates and associated mortality risks, as reported by the World Health Organization (WHO) [1]. Various studies report that the incidence of type 2 diabetes (T2D) increased in most populations until the early 2000s, tending to be more stable or even decreasing after approximately 2005 [2]. Its prevalence in adults (85–95% T2D) has almost doubled between 1980 and 2014 worldwide [3]. The factors potentially contributing to diabetes incidence and prevalence variances are numerous, and could explain the differences among populations and over time. These factors include, but are not limited to, lifestyle behaviors (such as poor diet, insomnia, and low physical activity), obesity, higher life expectancy, and changes on the diagnostic criteria of diabetes during the last years [2,4]. In 2015, 374 million people in the world were estimated to have T2D [5], and it has been estimated that T2D prevalence will increase in the near future [6]. Although roughly 6.6–7.0% of the adult population in Spain has been diagnosed with T2D [7], many patients are unaware of their condition, and its real prevalence could be much higher, almost doubling current estimates in some studies [8].

Diabetes represents a large economic burden for healthcare systems. A contributing factor to its economic impact is the rise in the expenditure of patented, branded medicines [9]. Over the past years, new oral antidiabetic drugs have been developed and introduced in the market, such as sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors, dipeptidyl peptidase-4 inhibitors (DPP-4i), and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists, among others. This situation makes it necessary to conduct pharmaco-epidemiological studies to explore their usage patterns in clinical practice (e.g., first-choice drugs for treatment initiation, drug switching, and add-on therapy) and the factors that could influence treatment adherence.

One of the main goals of public health systems is to improve the clinical management of patients with T2D. In this sense, ensuring proper medication adherence should be one of their priorities, as sub-optimal adherence to treatment is associated with lower effectiveness of therapeutic strategies, poorer quality of life, and higher risk of morbidity and mortality [10]. Treatment adherence in developed countries is reported to be around 50% in populations with chronic diseases [11,12]. Medication adherence, defined as the process by which patients take their medication as prescribed, entails three essential elements: initiation, implementation, and discontinuation [10]. The early discontinuation of the dispensed treatment is referred to as non-persistence [10,13]. Thus, it is crucial to identify which factors can lead to sub-optimal persistence in the treatment of T2D, which could be influenced by gender [14], age [15], medication class [16], concomitant polypharmacy [17], comorbidity burden [18], and patient education and beliefs, among others [19].

The increasing availability of real-world data (RWD), routinely collected during the care process from hospital and primary care electronic health records (EHRs), clinical-administrative databases, and pharmacy billing records, represents an opportunity to conduct large-scale population studies to generate real-world evidence in the field of healthcare research. This type of data has already been leveraged to analyze the treatment patterns of diabetes in real-life conditions in countries such as Italy [20], France [21], England, and Wales [22].

In Spain, the EPICHRONIC II project aimed to study the utilization patterns of new oral antidiabetic drugs and the factors related to medication adherence through the use of RWD [23]. The aims of this sub-study of the EPICHRONIC II project were as follows: (i) to describe the utilization patterns of initiation antidiabetics for the management of a Spanish cohort of newly treated T2D patients; (ii) to analyze the changes in therapeutic regimens during the one-year period after treatment initiation (i.e., treatment switching and add-on therapy); and (iii) to investigate the socio-demographic

and clinical factors related to non-persistence after a one-year follow-up. The results could clarify whether pharmacologic treatment of T2D is in line with existing clinical guidelines and to identify the individuals who could benefit from a closer monitoring to improve their medication adherence and, therefore, T2D health outcomes.

2. Materials and Methods

2.1. Study Design and Population

We conducted a retrospective, observational study based on the EpiChron Cohort. This cohort links the demographic and clinical information from EHRs and pharmacy billing records of all the public health system users in the Spanish region of Aragón (i.e., 1,144,816 individuals in 2015). A description of the cohort profile and the data sources was published elsewhere [24]. The Institutional Review Board of Aragón (CEICA) approved the research protocol of this study (PI17/0361) and waived the requirement to obtain informed consent from patients as all the information used was pseudoanonymised.

We studied all the individuals of the cohort aged 15 years and over who received at least one prescription of an antidiabetic drug between 1 October 2013 and 30 September 2014 (enrolment period; $n = 65,167$). The date of the first antidiabetic prescription was defined as the index date. Only subjects who had at least two years of valid data before and one year after the index date were included in the study. The new users of oral antidiabetics were identified as subjects without any recorded prescription during the two previous years to the index date.

We analyzed the antidiabetic agents included in the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification System code *A10B*. New users were classified in different categories based on the first chemical subgroup they received during the enrolment period: metformin (ATC *A10BA*); sulfonylureas (*A10BB*); DPP-4i (*A10BH*); repaglinide (*A10BX*); and other monotherapy treatments including alpha-glucosidase inhibitors (*A10BF*), thiazolidinediones (*A10BG*), or GLP-1 receptor agonists (*A10BJ*). SGLT2 inhibitors were not commercialized during the study period, and thus were not analyzed. Subjects receiving drugs from the ATC code *A10BD* (i.e., combinations of oral blood glucose-lowering drugs) were classified as fixed combination therapy, considering each of their single active agents. Individuals receiving two different drugs with an overlapping period of at least 15 days were classified as free-combination therapy, following the line of previous studies [20,25]. We excluded from the analysis subjects with a single prescription (i.e., spot users), those lacking a T2D diagnosis in their EHRs during the study period, and those in which socio-demographic and clinical information was unavailable (Figure 1). Individuals were followed for 365 days from treatment initiation to analyze the antidiabetics dispensation patterns.

2.2. Study Variables and Outcomes

For each subject, we assessed the following socio-demographic variables: age at the index date (i.e., 15–39, 40–59, 60–79, and ≥ 80 years), gender, administrative health area (urban—those that concentrate in one of its municipalities at least 80% of the population of the area, and rural—the rest), deprivation index of the area according to 26 socio-economic indicators and categorized from least (Q1) to most (Q4) deprived [26], and immigration status (native or immigrant). We also analyzed the number of drugs dispensed simultaneously (referred to as concomitant drugs), the number of comorbidities accompanying T2D (0, 1–4, or ≥ 5 conditions), and the presence of chronic renal failure. For the assessment of drugs dispensed to the patient, we considered all of the medications except for drugs within the anatomical groups J (systemic anti-infectives) and V (various). Subjects were classified as having no polypharmacy (0–5 drugs), polypharmacy (6–9 drugs), or excessive polypharmacy (≥ 10 drugs).

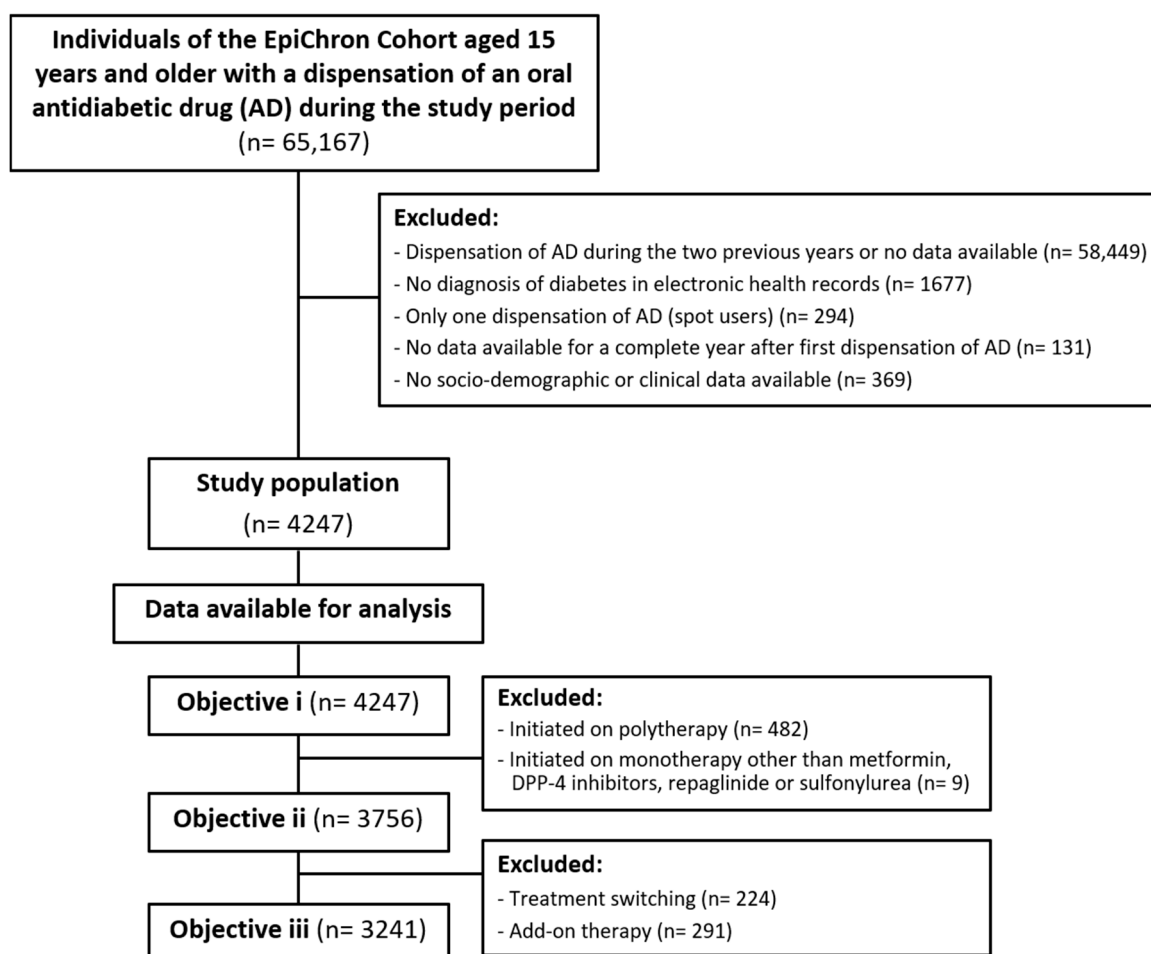


Figure 1. Flow chart of the study population.

Comorbidity diagnoses were extracted from primary care and hospital EHRs and coded according to the International Classification of Primary Care (ICPC) and to the International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification (ICD-9-CM), respectively. Diagnoses were then grouped in expanded diagnostic clusters (EDCs) using the Johns Hopkins ACG© System (version 11.0, The Johns Hopkins University, Baltimore, MD, US) [27]. For this study, we only considered the 114 EDCs defined as chronic in the study by Salisbury et al. [28], as well as rhinitis (EDC *ALL03*), according to recent WHO indications [29], and acute lower respiratory tract infection (EDC *RES02*), as it can lead to chronic sequelae. Diabetes was not considered in the total count because it was the index disease for all subjects.

We analyzed initiation treatment patterns (objective i) considering all the new users initiated on any antidiabetic drug ($n = 4247$). The evaluation of treatment switching and add-on therapy (objective ii) only included cases initiated on monotherapy treatment with metformin, DPP-4i, repaglinide, or sulfonylurea ($n = 3756$). Treatment switching was defined as the discontinuation of initial antidiabetic drugs followed by the initiation of an alternative agent from a different drug class. Subjects returning to their initial therapy within 15 days of switching were classified according to their initial therapy and not as switchers. Add-on therapy was defined as receiving an antidiabetic drug from a different therapeutic class while continuing on the initial treatment. Each active agent was considered individually for add-on therapy evaluation even when included in fixed combinations of drugs.

For the evaluation of medication persistence (objective iii), we only considered cases initiated on monotherapy with metformin, DPP-4i, repaglinide, or sulfonylurea and without treatment switching

or add-on therapy during the follow-up period ($n = 3241$). We defined persistence as continuous treatment dispensation during 365 days from the index date. Medication persistence was assessed at the fourth ATC level (i.e., drug class level). Persistence was estimated by measuring the time gap between consecutive drug dispensations. Subjects were censored if the permitted gap was exceeded without receiving a new prescription or upon reaching the end of the study period (if they had been persistent throughout the follow-up period). The number of days covered by medication supplies was estimated based on the number of defined daily doses (DDDs) per dispensed package, assuming dosages for drugs from each ATC code followed the WHO recommendations; except for repaglinide, for which a dose of three pills per day was assumed. Subjects were considered as non-persistent (i.e., discontinuer) if he/she presented a gap of ≥ 90 days between two dispensations [30–33]. Discontinuers were categorized as users who restarted antidiabetic therapy after a period of discontinuation higher than the maximum permissible gap, or users who simply discontinued treatment without receiving any further prescription after the end of the maximum permissible gap.

2.3. Statistical Analysis

We conducted a descriptive analysis of our subjects' characteristics and of the initial AD treatment patterns. Time to treatment switching or add-on was calculated as the median number of days accompanied by the interquartile range (IQR). We used chi-square tests and unpaired t-tests for the comparison of categorical and numerical variables, respectively. Persistence rates were estimated using the Kaplan–Meier method, and we used the log-rank test to assess statistical differences among curves. We used Cox regression models to estimate the likelihood of discontinuation over one year after treatment initiation, based on the studied socio-demographic and clinical variables. In the models, we analyzed the effect of the following variables: age, gender, living area (urban/rural), deprivation index of the area, number of concomitant drugs, number of comorbidities, presence of chronic renal failure, and drugs used for initiation. For the analysis of each variable, the model was controlled for the rest of factors as potential confounders. We calculated crude and adjusted hazard ratios (HRs), accompanied by their respective 95% confidence intervals (CIs). Statistical significance was set at $p < 0.05$. Statistical analyses were conducted using STATA software (Version 12.0, StataCorp LLC, College Station, TX, USA).

3. Results

3.1. Characteristics of Study Population and Antidiabetic Therapy

The final study population was comprised of 4247 participants with T2D (57.6% men, mean age of 64.6 ± 12.8 years; Table 1). The vast majority of our patients were natives (95% vs. 5.0% immigrants, $p = 0.025$), more than half of them lived in urban areas (58.6%), and one in three (30.3%) lived in the most (Q4) deprived areas. At treatment initiation, most of the individuals were not diagnosed with chronic renal failure (94.4% vs. 5.6%, $p < 0.001$). Only 6.4% of them did not present any other chronic diseases, 59.3% suffered from one to four chronic diseases, and 34.3% had more than five chronic diseases in addition to T2D. More than half of the subjects (51%) had polypharmacy or excessive polypharmacy.

Initial treatment with monotherapy was observed in 88.7% of cases, whereas 11.3% of them received combination therapy at initiation (Table 1). Metformin was the most commonly dispensed monotherapy drug, accounting for 80.5% of prescriptions, followed by DPP-4i (5.2%); repaglinide (1.5%); sulfonylureas (1.2%); and other monotherapy treatments (0.2%) such as alpha glucosidase inhibitors, thiazolidinediones, and GLP-1 analogues. The most frequently dispensed fixed combinations (data not shown) combined metformin with sitagliptin (197 cases), with vildagliptin (126 cases) or with linagliptin (54 cases).

Table 1. Demographic and clinical characteristics of new users of oral antidiabetic drugs at cohort entry (objective i).

Characteristics	Metformin	DPP-4i ^a	Monotherapy Repaglinide	Sulfonylureas	Other ^b	Combination Therapy Fixed	Combination Therapy Free	Total	<i>p</i> -Value ^c
N (%)	3420 (80.5%)	221 (5.2%)	65 (1.5%)	50 (1.2%)	9 (0.2%)	354 (8.3%)	128 (3.0%)	4247 (100%)	
Age (years)									
Mean \pm SD ^d	64.2 \pm 12.6	71.6 \pm 13.3	72.9 \pm 11.8	71.6 \pm 14.3	77.6 \pm 5.9	61.6 \pm 12.5	64.2 \pm 11.8	64.6 \pm 12.8	<0.001
Age interval (n, %)									
15–39	99 (85.3%)	5 (4.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	10 (8.6%)	2 (1.7%)	116 (100%)	
40–59	1135 (81.6%)	35 (2.5%)	14 (1.0%)	12 (0.9%)	0 (0.0%)	152 (10.9%)	43 (3.1%)	1391 (100%)	
60–79	1750 (82.3%)	103 (4.8%)	27 (1.3%)	18 (0.9%)	6 (0.3%)	158 (7.4%)	64 (3.0%)	2126 (100%)	
≥ 80	436 (71.0%)	78 (12.7%)	24 (3.9%)	20 (3.3%)	3 (0.5%)	34 (5.5%)	19 (3.1%)	614 (100%)	
Gender (n, %)									0.079
Women	1468 (81.5%)	101 (5.6%)	33 (1.8%)	20 (1.1%)	5 (0.3%)	128 (7.1%)	47 (2.6%)	1802 (100%)	
Men	1952 (79.8%)	120 (4.9%)	32 (1.3%)	30 (1.2%)	4 (0.2%)	226 (9.2%)	81 (3.3%)	2445 (100%)	
Residence area (n, %)									0.008
Urban	2027 (81.5%)	140 (5.6%)	31 (1.3%)	34 (1.4%)	4 (0.2%)	190 (7.6%)	62 (2.5%)	2488 (100%)	
Rural	1393 (79.2%)	81 (4.6%)	34 (1.9%)	16 (0.9%)	5 (0.3%)	164 (9.3%)	66 (3.8%)	1759 (100%)	
Depriv. index ^e (n, %)									0.295
Q1	798 (79.5%)	56 (5.6%)	16 (1.6%)	15 (1.5%)	2 (0.2%)	83 (8.3%)	34 (3.4%)	1004 (100%)	
Q2	893 (83.1%)	56 (5.2%)	17 (1.6%)	6 (0.6%)	3 (0.3%)	68 (6.3%)	32 (3.0%)	1075 (100%)	
Q3	692 (78.6%)	48 (5.5%)	18 (2.1%)	11 (1.3%)	1 (0.1%)	81 (9.2%)	29 (3.3%)	880 (100%)	
Q4	1037 (80.5%)	61 (4.7%)	14 (1.1%)	18 (1.4%)	3 (0.2%)	122 (9.5%)	33 (2.6%)	1288 (100%)	
Immigrant status (n, %)									0.025
Native	3266 (80.7%)	214 (5.3%)	63 (1.6%)	48 (1.2%)	9 (0.2%)	331 (8.2%)	115 (2.8%)	4046 (100%)	
Immigrant	154 (76.6%)	7 (3.5%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0 (0.0%)	23 (11.4%)	13 (6.5%)	201 (100%)	
Concomitant drugs									
Mean \pm SD	6.2 \pm 4.2	8.2 \pm 4.7	8.1 \pm 5.4	5.9 \pm 4.1	5.9 \pm 3.1	5.1 \pm 4.6	4.5 \pm 4.6	6.2 \pm 4.4	<0.001
0–5	1661 (79.8%)	65 (3.1%)	25 (1.2%)	29 (1.4%)	4 (0.2%)	218 (10.5%)	80 (3.8%)	2082 (100%)	
6–9	1051 (83.8%)	75 (6.0%)	13 (1.0%)	8 (0.6%)	3 (0.2%)	72 (5.7%)	33 (2.6%)	1255 (100%)	
≥ 10	708 (77.8%)	81 (8.9%)	27 (3.0%)	13 (1.4%)	2 (0.2%)	64 (7.0%)	15 (1.7%)	910 (100%)	

Table 1. Cont.

Characteristics	Metformin	DPP-4i ^a	Monotherapy Repaglinide	Sulfonylureas	Other ^b	Combination Therapy Fixed	Combination Therapy Free	Total	<i>p</i> -Value ^c
Comorbidities									
Mean ± SD	3.9 ± 2.6	5.1 ± 3.1	5.1 ± 4.0	4.0 ± 2.5	3.4 ± 1.7	3.3 ± 3.0	3.0 ± 2.4	3.9 ± 2.7	<0.001
0	199 (73.4%)	6 (2.2%)	4 (1.5%)	3 (1.1%)	0 (0.0%)	45 (16.6%)	14 (5.2%)	271 (100%)	
1–4	2046 (81.2%)	98 (3.9%)	33 (1.3%)	29 (1.2%)	7 (0.3%)	218 (8.7%)	88 (3.5%)	2519 (100%)	
≥5	1175 (80.7%)	117 (8.0%)	28 (1.9%)	18 (1.2%)	2 (0.1%)	91 (6.3%)	26 (1.8%)	1457 (100%)	
Chronic renal failure									<0.001
No	3297 (82.2%)	166 (4.1%)	44 (1.1%)	39 (1.0%)	8 (0.2%)	335 (8.4%)	120 (3.0%)	4009 (100%)	
Yes	123 (51.7%)	55 (23.1%)	21 (8.8%)	11 (4.6%)	1 (0.4%)	19 (8.0%)	8 (3.4%)	238 (100%)	

^a DPP-4i, dipeptidyl peptidase-4 inhibitors; ^b other monotherapy: alpha glucosidase inhibitors (ATC A10BF), thiazolidinediones (ATC A10BG), and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists (ATC A10BJ); ^c *p*-value less than 0.05 was statistically significant; ^d standard deviation; ^e deprivation index of the area calculated according to 26 socio-economic indicators and categorized from least (Q1) to most (Q4) deprived.

Metformin in monotherapy was the most frequently dispensed drug in all age groups. In patients aged 15–39, metformin, DPP-4i, and combination therapy were the only treatments dispensed. Fixed combination therapies were most used in the group aged 40–59, while the oldest group aged ≥ 80 received more DPP-4i in monotherapy than any other age group. Combination therapy was more frequently dispensed in men (12.5%), immigrants (17.9%), and subjects from rural (13.1%) and more deprived (Q3, 12.5% and Q4, 12.1%) areas.

New users showed a mean number of 6.2 ± 4.4 concomitant drugs, although the medication burden was much higher in patients who initiated their treatment with DPP-4i (8.2 ± 4.7 drugs) and repaglinide (8.1 ± 5.4 drugs). Another remarkable difference in the pattern of dispensation depending on the number of concomitant drugs was that 14.3%, 8.3%, and 8.7% of patients treated with 0–5, 6–9, and 10 or more concomitant drugs, respectively, received combination therapy.

Similarly, the burden of comorbidity was higher in patients who initiated their treatment with repaglinide (5.1 ± 4.0 diseases) and DPP-4i (5.1 ± 3.1 diseases). An initial treatment based on combination therapy was more frequent in individuals without additional comorbidities to T2D, while DPP-4i was more frequently dispensed in patients with more than five comorbidities (8.0% of the patients). The presence of chronic renal failure at treatment initiation influenced the choice of the antidiabetic treatment; only 51.7% of patients with chronic renal failure received metformin prescriptions, compared with the 82.2% of patients without this disease ($p < 0.001$). The dispensation of DPP-4i, repaglinide, and sulfonylurea was higher in individuals with chronic renal failure.

3.2. Changes in Therapy Regimen

During the one-year follow-up, 6.0% of new users of antidiabetics switched to another treatment (Table 2). The initial treatment with more switching was repaglinide (7.7%), closely followed by DPP-4i (7.2%), sulfonylurea (6.0%), and metformin (5.8%). Most treatment switches in patients initiated on metformin were made towards the use of DPP-4i, followed by sulfonylureas and repaglinide. Patients treated with DPP-4i switched mostly to metformin (43.8%), followed by sulfonylurea (25.0%) and repaglinide (25.0%).

Table 2. Treatment switching and add-on therapy patterns among new users of antidiabetic drugs initiated on monotherapy (objective ii).

Initial Therapy	Total (n, % ^a)	Type of Treatment Switching/Add-On Therapy (n, % ^b)						
		Metformin	DPP-4i ^c	Repaglinide	Sulfonylureas	Other ^d	Polytherapy	Insulin
Total (n = 3756)								
Switchers	224 (6.0)	9 (4.0)	128 (57.1)	25 (11.2)	47 (20.8)	1 (0.4)	9 (4.0)	5 (2.2)
Add-on	291 (7.7)	25 (8.6)	204 (70.1)	17 (5.8)	16 (5.5)	3 (1.0)	6 (2.1)	20 (6.9)
Metformin (n = 3420)								
Switchers	200 (5.8)	-	127 (63.5)	21 (10.5)	43 (21.5)	1 (0.5)	5 (2.5)	3 (1.5)
Add-on	256 (7.5)	-	204 (79.7)	12 (4.7)	16 (6.3)	2 (0.8)	5 (2.0)	17 (6.6)
DPP-4i (n = 221)								
Switchers	16 (7.2)	7 (43.8)	-	4 (25.0)	4 (25.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)
Add-on	29 (13.1)	22 (75.9)	-	5 (17.2)	0 (0.0)	1 (3.5)	0 (0.0)	1 (3.5)
Repaglinide (n = 65)								
Switchers	5 (7.7)	1 (20.0)	1 (20.0)	-	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	2 (40.0)
Add-on	6 (9.2)	3 (50.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	2 (33.3)
Sulfonylurea (n = 50)								
Switchers	3 (6.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	2 (66.7)	0 (0.0)
Add-on	0 (0.0)	-	-	-	-	-	-	-

^a The denominators used for the proportion estimates presented in this column correspond to the figures of the column “Initial therapy”; ^b the denominators used for the proportion estimates presented in these rows correspond to the figures of the same row of the column “Total”; ^c dipeptidyl peptidase-4 inhibitors; ^d other monotherapy: alpha glucosidase inhibitors (ATC A10BF), thiazolidinediones (ATC A10BG), and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists (ATC A10BJ).

Overall, 7.8% of the study population received add-on therapy during follow-up. Among subjects initially treated with metformin, the add-ons mainly included DPP-4i (79.9%), followed by insulin (6.6%) and sulfonylureas (6.3%). Patients initially treated with DPP-4i had metformin and repaglinide added in 75.9% and 17.2% of cases, respectively. Among individuals on sulfonylurea, no additions to the initial treatment were observed, and only six patients on repaglinide treatment received add-on therapy.

3.3. Medication Persistence

We included 3241 subjects in the Kaplan–Meier persistence analysis (Table 3); 69.0% of them were still taking their initial treatment after one year from treatment initiation. Persistence rates varied within the different monotherapy treatment groups, being higher for DPP-4i (76.7%), followed by metformin (68.8%), sulfonylureas (63.8%), and repaglinide (61.1%), although these differences were not significant. The median time to discontinuation was 108 days, varying from 79 days in subjects initiated with DPP-4i to 150 days in those with sulfonylureas. Time to treatment switching was (median, IQR) 55 (21–145) days, and time to add-on therapy was 85 (40–200) days, with significant differences among monotherapy treatment groups.

Table 3. Persistence and discontinuation among new users of antidiabetic drugs and time to discontinuation, treatment switching or add-on therapy, by initial monotherapy treatment (objectives ii and iii).

	Initial Monotherapy Treatment				Total	<i>p</i> -Value ^b
	Metformin	DPP-4i ^a	Repaglinide	Sulfonylureas		
Frequency (N, %)						0.068
Persistence	2038 (68.8%)	135 (76.7%)	33 (61.1%)	30 (63.8%)	2236 (69.0%)	
Discontinuation	926 (31.2%)	41 (23.3%)	21 (38.9%)	17 (36.2%)	1005 (31.0%)	
Days to (median, IQR ^c)						
Discontinuation	108 (25–206)	79 (57–195)	133 (30–226)	150 (62–231)	108 (25–206)	0.507
Switching	55 (21–140)	98.5 (33–195)	6 (3–15)	25 (2–73)	55 (21–145)	0.054
Add-on	84 (39–199)	159 (76–217)	31.5 (20–38)	-	85 (40–200)	0.025

^a Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors; ^b *p*-values less than 0.05 were considered statistically significant; ^c IQR, interquartile range.

The Cox regression analysis (Table 4) revealed that older patients associated a lower risk of treatment discontinuation, compared with the age group of 15–39 years. Individuals living in rural areas had 21% less risk of being discontinuers than patients living in an urban area, and those living in less deprived (Q1) areas were more likely to be discontinuers than those from Q2–Q4 areas. Subjects with a dispensation of 6–9 drugs presented 16% lower risk of discontinuation compared with those with up to five drugs. The rest of the potential predictors (i.e., gender, number of comorbidities, presence of chronic renal failure, and drug used at initiation) were not significantly associated with treatment persistence, although individuals initiated on DPP-4i were 27% less likely (*p* = 0.052) to be non-persistent compared with those initiated on metformin.

Table 4. Predictors of treatment discontinuation to initial antidiabetic therapy at one year post-initiation (objective iii).

Variables	Crude HR ^a (95% CI)	<i>p</i> -Value	Adjusted HR ^b (95% CI)	<i>p</i> -Value ^c
Age (years)				
15–39	Reference		Reference	
40–59	0.59 (0.43–0.81)	0.001	0.63 (0.46–0.86)	0.004
60–79	0.49 (0.36–0.67)	<0.001	0.53 (0.38–0.72)	<0.001
≥80	0.50 (0.36–0.71)	<0.001	0.55 (0.39–0.78)	0.001
Gender				
Men	Reference		Reference	
Women	1.10 (0.97–1.24)	0.138	1.14 (1.00–1.29)	0.053
Area of living				
Urban	Reference		Reference	
Rural	0.77 (0.67–0.87)	<0.001	0.79 (0.69–0.90)	<0.001
Deprivation index ^d				
Q1	Reference		Reference	
Q2	0.77 (0.65–0.91)	0.003	0.79 (0.66–0.94)	0.007
Q3	0.78 (0.65–0.93)	0.007	0.82 (0.68–0.98)	0.031
Q4	0.75 (0.64–0.89)	0.001	0.77 (0.65–0.91)	0.002
Concomitant drugs				
0–5	Reference		Reference	
6–9	0.79 (0.68–0.91)	0.001	0.84 (0.72–0.99)	0.034
≥10	0.92 (0.78–1.08)	0.295	1.03 (0.85–1.25)	0.783
Comorbidities				
0	Reference		Reference	
1–4	0.91 (0.70–1.19)	0.503	1.02 (0.78–1.34)	0.870
≥5	0.79 (0.60–1.05)	0.103	0.92 (0.68–1.26)	0.611
Chronic renal failure				
No	Reference		Reference	
Yes	0.97 (0.73–1.28)	0.804	1.08 (0.80–1.46)	0.599
Initial therapy				
Metformin	Reference		Reference	
DPP-4i ^e	0.72 (0.52–0.98)	0.036	0.73 (0.53–1.00)	0.052
Repaglinide	1.29 (0.84–1.99)	0.242	1.32 (0.85–2.07)	0.216
Sulfonylureas	1.16 (0.72–1.88)	0.539	1.10 (0.68–1.80)	0.698

^a Crude hazard ratios (HRs) calculated using Cox regression analysis; ^b hazard ratios adjusted by the rest of predictors; ^c *p*-values less than 0.05 were considered statistically significant; ^d deprivation index of the area calculated according to 26 socio-economic indicators and categorized from less (Q1) to most (Q4) deprived; ^e dipeptidyl peptidase-4 inhibitors.

4. Discussion

This study showed that electronic health records can be a valuable information source for pharmaco-epidemiological studies. Studies like ours, which focus on initiation, implementation, and discontinuation in patients with T2D, are of extreme importance, with the potential to provide tools for adherence-enhancing interventions in daily clinical practice [34]. Our results offer a comprehensive overview of the utilization patterns of antidiabetics and the factors affecting medication adherence in a Spanish cohort of new users of antidiabetic drugs from a real-world setting.

Metformin was by far the most frequently used drug in monotherapy at treatment initiation (80.5% of cases), in line with the recommendations of the European Association for the Study of Diabetes [35] and of the American Diabetes Association [36]. The use of metformin as a first-line antidiabetic drug has also been reported in other European countries such as the United Kingdom (80% of cases) [22], Italy (70%) [20], and France (62%) [37]. In contrast, in other countries like Japan, DPP-4i has been reported as the most prevalent outpatient antidiabetic monotherapy, followed by metformin [38]. In our study, metformin was the first line medication choice for patients with chronic renal failure, although with a lower prevalence than in patients without this condition. This was

expected, as metformin can be prescribed initially in patients with glomerular filtration rates over 45 mL/min/1.73 m², and the dose of metformin is usually adapted to the patient's kidney function, as indicated by various clinical guidelines [39–42]. The use of metformin was followed far behind by DPP-4i, repaglinide, and sulfonylureas. The choice of these alternatives as initial antidiabetic treatments could be related to cases where the use of metformin was contraindicated [36]. For instance, we observed that our oldest individuals and those with renal disease, both at higher risk for lactic acidosis, received DPP-4i more frequently than other groups, which might be partly explained by the perception that DPP-4i is a safer treatment option, with the subsequent avoidance of metformin [38].

Sulfonylureas have been shown to be the second option after metformin in populations from Italy [20], Ireland [43], and Canada [44]. Nonetheless, a recent study comparing antidiabetic treatment patterns among different regions showed that sulfonylurea prescription as a second-line treatment had decreased, as opposed to the substantial increase of DPP-4i prescription from 2007 to 2011 in France, the United Kingdom, and Spain [45]. The limited dispensation of other antidiabetic classes in our study, like GLP-1 receptor agonists and SGLT2 inhibitors, could be partially explained by the fact that we only included newly diagnosed and treated T2D patients, and that not all the classes of GLP-1 receptor agonists were commercialized during the study period. SGLT2 inhibitors were not included in our study because they were not introduced in the Spanish market until after mid-2015.

Combination therapy, which is not recommended at initiation in clinical guidelines except for in patients with high levels of glycated hemoglobin (HbA1c), was dispensed as first-line treatment in 11.3% of our subjects [36]. Individuals aged 40–59 and immigrants were the population groups that most commonly received combination treatment. This could be because of a greater proportion of individuals with HbA1c values $\geq 9\%$ in these groups, which, according to guidelines, would justify the initiation with combination therapy to more expeditiously achieve the targeted HbA1c values [36].

During the one-year follow-up, 7.8% of the cohort received a second antidiabetic drug after treatment initiation, whereas 6% of subjects switched to another antidiabetic therapy. These events probably responded to the presence of contraindications, side effects, or lack of effectiveness of the first-choice treatment [35,36]. Individuals initiated on metformin were less likely to present addition and switching events compared with those initiated on any other alternative antidiabetic drug. The lower incidence of treatment adjustments in patients on metformin suggests that using this drug at initiation could prove beneficial in reducing the risk of suboptimal glycemic control and/or of adverse drug events compared with other antidiabetic classes [46]. Some individuals initiated on metformin received add-on insulin while maintaining metformin, in agreement with the recommendations set by guidelines when treatment intensification is needed [35,36].

Despite current recommendations on the use of metformin as a first-line antidiabetic, unless clinically contraindicated [35,36], a noteworthy proportion of patients receiving alternative oral agents at initiation eventually switched to metformin or had it added to their basal treatments. In line with previous studies [38], DPP-4i represented the most frequent add-on and switch treatments. DPP-4i could be preferable in cases where metformin is contraindicated or not tolerated, or in cases with a higher risk of hypoglycemia associated with the use of sulfonylureas [35].

The high persistence rate found in our study (almost 70% of cases) is consistent with the 41–81% reported in a recent meta-analysis [47] and similar to the 79% showed by Italian [20] and Canadian populations [48], although these last two studies included treatment switching and add-on therapy cases in the persistence analysis. The four monotherapy treatments analyzed in our study did not show significant differences regarding persistence rates. Nonetheless, individuals initiated on DPP-4i presented 27% lower risk of discontinuation after 12 months of treatment, in line with previous studies reporting higher persistence in DPP-4i users compared with those using the rest of the antidiabetic drug classes [49,50].

Treatment persistence is a result of several determining factors including effectiveness, tolerability, safety, superior utility, and treatment costs [50]. Regardless of the drug used, prescribing physicians might also play an important role in medication persistence in relation to their empathy with the patient

and the type and quality of the information given to him/her. However, this factor could not be included in our analyses. Cox regression analysis showed that subjects aged 40 and over (compared with younger individuals), those living in rural and more deprived areas, and those receiving polypharmacy were less likely to discontinue their initial antidiabetic therapy after one year post-initiation.

There is no consensus in the existing literature on the influence of age on treatment discontinuation [51]. Adherence has been reported to increase with age in some studies [49,52], whereas the opposite has also been observed in other published works [4,20,51,53]. The effect of concomitant polypharmacy on medication adherence is also controversial. We observed that polymedicated patients receiving 6–9 simultaneous drugs were less likely to be discontinuers than non-polymedicated ones. A plausible explanation for this could be that patients with a greater number of comorbid conditions might be more knowledgeable in diabetes and its complications, which would encourage them to continue their diabetes treatment regimens [54]. However, a negative influence on medication adherence of polypharmacy has also been observed [20,49,51]. The effect of comorbidity on medication adherence in diabetic patients is also inconsistent across the existing literature [52].

The relationship found in our study between living area and the risk of treatment discontinuation is consistent with previous studies. Higher non-adherence risks in patients living in urban compared with rural areas have also been observed in Italian [20] and Canadian [48,55] populations. The risk of treatment discontinuation could be related to higher levels of anxiety, increased consumption of processed foods, lower physical activity, and less sleep time, typical of urban areas [56]. Data suggest that regular control, perception of long-term treatment benefit, reduction of treatment complexity, use of preparations with minimal adverse effects, and appropriate re-imbursement could greatly increase persistence in oral antidiabetic therapies [57].

Strengths and Limitations

The main strength of this study is its large sample size, which included almost all T2D patients in the reference population initiating oral antidiabetic treatment. Furthermore, to the best of our knowledge, this is the first study of its kind conducted in Spain. We extracted all our variables from patient EHRs and pharmacy billing records, making the analyses more reliable and accurate than when using self-reported information. In this regard, cohort data underwent continuous quality control checks to ensure their rigor for research purposes. In the analysis of factors associated with non-persistence, we performed a comprehensive adjustment for covariates.

One of the most important limitations of the study lies in the absence of a standard method to assess medication persistence (e.g., time gap, definition of new user), which compels us to be cautious in the interpretation and comparison of results to those obtained in other studies. Although the measurement method for the estimation of medication persistence had been previously validated [20,54], persistence could have been overestimated in patients who picked up their medication from the pharmacy, but did not take it at home. Another limitation lies in the unavailability of variables that could have been of specific interest for the study, such as lifestyle habits (e.g., smoking and drinking behavior, diet quality, level of physical exercise), glycated hemoglobin, C-peptide values, and glomerular filtration rates, or the totality of drugs prescribed (and not only those finally dispensed to the patient). It would also have been interesting to analyze dose changes over the first year, but this was impossible as information on drug dosage was unavailable. Thus, a comprehensive assessment of predictors for treatment discontinuation, switching, or add-on was not viable. Moreover, SGLT2 inhibitors were not included as they were unavailable in the market during the study period. Moreover, our results could have been different if we had used a longer follow-up period, as we know that the drug utilization pattern can vary over time in a population owing to factors related to prescribers, patients, the pharmaceutical industry, or the social and political contexts. Nonetheless, this study sheds light on the patterns of antidiabetic drugs in new users, as well as on the factors associated with a greater or lesser probability of treatment discontinuation, so that our results could contribute to increase our knowledge in the field.

5. Conclusions

Diabetes is a disease with a high clinical and social impact; therefore, its proper management and control is a priority for health systems. This study provides real-world evidence that the utilization pattern of oral antidiabetic drugs in T2D patients in Spain is consistent with the recommendations of international clinical guidelines. Our findings might help identify individuals in which medication persistence shows room for improvement (i.e., younger patients and those living in urban/less deprived areas). These patients could benefit from a closer monitoring of their antidiabetic treatment from primary care to improve treatment effectiveness and glycemic control, and reduce the likelihood of chronic complications. The implementation of person-centered approaches is crucial, especially by giving patients the opportunity to better understand what diabetes is, how it evolves over time, and the importance of following clinical recommendations. Continuous educational activities within a multidisciplinary, integrated management program of T2D patients could potentially lead to better health outcomes.

Author Contributions: Conceptualization, A.M.-J. and A.G.-M.; methodology, B.P.-P., A.M.-J., F.G.-R., M.A.-P.-S., V.P.-S., and V.O.; formal analysis, E.G.L. and B.P.-P.; data curation, E.G.L.; writing—original draft preparation, A.M.-J. and A.G.-M.; writing—review and editing, A.P.-T., S.M. (Sara Malo), E.M., J.L.L., and S.M. (Sara Mucherino); supervision, A.G.-M.; funding acquisition, A.G.-M. and A.P.-T. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research was funded by Gobierno de Aragón and the European Regional Development Fund (ERDF) “Construyendo Europa desde Aragón”, grant number B01_20R. The Refbio II Project EPICHRONIC II was cofinanced by the ERDF through the Interreg V-A Spain-France-Andorra Program (POCTEFA 2014–2020).

Acknowledgments: The authors sincerely thank Kevin Bliet Bueno and Ignatios Ioakeim Skoufa for their writing assistance.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest. The funders had no role in the design of the study; in the collection, analyses, or interpretation of data; in the writing of the manuscript; or in the decision to publish the results.

References

1. World Health Organization. *Global Status Report on Noncommunicable Diseases 2014*; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2014; p. 176.
2. Magliano, D.J.; Islam, R.M.; Barr, E.L.M.; Gregg, E.W.; Pavkov, M.E.; Harding, J.L.; Tabesh, M.; Koye, D.N.; Shaw, J.E. Trends in incidence of total or type 2 diabetes: Systematic review. *BMJ* **2019**, *366*, 15003. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. Zhou, B.; Lu, Y.; Hajifathalian, K.; Bentham, J.; Di Cesare, M.; Danaei, G.; Bixby, H.; Cowan, M.; Ali, M.; Taddei, C.; et al. Worldwide trends in diabetes since 1980: A pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. *Lancet* **2016**, *387*, 1513–1530. [[CrossRef](#)]
4. Kolb, H.; Martin, S. Environmental/lifestyle factors in the pathogenesis and prevention of type 2 diabetes. *BMC Med.* **2017**, *15*, 131. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
5. Chatterjee, S.; Khunti, K.; Davies, M.J. Type 2 diabetes. *Lancet* **2017**, *389*, 2239–2251. [[CrossRef](#)]
6. *International Diabetes Federation Diabetes Atlas*, 8th ed.; International Diabetes Federation: Brussels, Belgium, 2017; Available online: <http://www.diabetesatlas.org> (accessed on 2 February 2020).
7. Moulis, G.; Ibañez, B.; Palmaro, A.; Aizpuru, F.; Millan, E.; Lapeyre-Mestre, M.; Sailler, L.; Cambra, K. Cross-national health care database utilization between Spain and France: Results from the EpicHRONIC study assessing the prevalence of type 2 diabetes mellitus. *Clin. Epidemiol.* **2018**, *10*, 863–874. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
8. Soriguer, F.; Goday, A.; Bosch-Comas, A.; Bordiú, E.; Calle-Pascual, A.; Carmena, R.; Casamitjana, R.; Castaño, L.; Castell, C.; Catalá, M.; et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: The Di@bet.es Study. *Diabetologia* **2012**, *55*, 88–93. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
9. World Health Organization. *Global Report on Diabetes*; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2016; p. 86.

10. Vrijens, B.; De Geest, S.; Hughes, D.A.; Przemyslaw, K.; Demonceau, J.; Ruppar, T.; Dobbels, F.; Fargher, E.; Morrison, V.; Lewek, P.; et al. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **2012**, *73*, 691–705. [CrossRef] [PubMed]
11. Haynes, R.; McDonald, H.; Garg, A.; Montague, P. Interventions for helping patients to follow prescriptions for medications. In *Cochrane Database of Systematic Reviews*; John Wiley & Sons, Ltd.: Hoboken, NJ, USA, 2002; p. CD000011.
12. World Health Organization. *Adherence to Long-Term Therapies: Evidence for Action*; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2015; Available online: https://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_report/en/ (accessed on 20 February 2020).
13. Cramer, J.A.; Roy, A.; Burrell, A.; Fairchild, C.J.; Fuldeore, M.J.; Ollendorf, D.A.; Wong, P.K. Medication Compliance and Persistence: Terminology and Definitions. *Value Health* **2008**, *11*, 44–47. [CrossRef] [PubMed]
14. Manteuffel, M.; Williams, S.; Chen, W.; Verbrugge, R.R.; Pittman, D.G.; Steinkellner, A. Influence of Patient Sex and Gender on Medication Use, Adherence, and Prescribing Alignment with Guidelines. *J. Women's Health* **2014**, *23*, 112–119. [CrossRef] [PubMed]
15. Marinho, F.S.; Moram, C.B.M.; Rodrigues, P.C.; Leite, N.C.; Salles, G.F.; Cardoso, C.R.L. Treatment Adherence and Its Associated Factors in Patients with Type 2 Diabetes: Results from the Rio de Janeiro Type 2 Diabetes Cohort Study. *J. Diabetes Res.* **2018**, *2018*, 1–8. [CrossRef]
16. McGovern, A.; Tippu, Z.; Hinton, W.; Munro, N.; Whyte, M.; de Lusignan, S. Systematic review of adherence rates by medication class in type 2 diabetes: A study protocol. *BMJ Open* **2016**, *6*, e010469. [CrossRef] [PubMed]
17. Horii, T.; Iwasawa, M.; Kabeya, Y.; Atuda, K. Polypharmacy and oral antidiabetic treatment for type 2 diabetes characterised by drug class and patient characteristics: A Japanese database analysis. *Sci. Rep.* **2019**, *9*, 12992. [CrossRef] [PubMed]
18. Aga, F.; Dunbar, S.B.; Kebede, T.; Gary, R. The role of concordant and discordant comorbidities on performance of self-care behaviors in adults with type 2 diabetes: A systematic review. *Diabetes Metab. Syndr. Obes. Targets Ther.* **2019**, *12*, 333–356. [CrossRef] [PubMed]
19. Bailey, C.J.; Kodack, M. Patient adherence to medication requirements for therapy of type 2 diabetes. *Int. J. Clin. Pract.* **2011**, *65*, 314–322. [CrossRef] [PubMed]
20. Moreno Juste, A.; Menditto, E.; Orlando, V.; Monetti, V.M.; Gimeno Miguel, A.; González Rubio, F.; Aza-Pascual-Salcedo, M.M.; Cahir, C.; Prados Torres, A.; Riccardi, G. Treatment Patterns of Diabetes in Italy: A Population-Based Study. *Front. Pharmacol.* **2019**, *10*. [CrossRef]
21. Aguadé, A.S.; Gastaldi-Ménager, C.; Karsenty, D.; Fontaine, P.; Fagot-Campagna, A. Type 2 diabetes: Changing patterns of use of antidiabetic drugs 8 years after starting treatment (snds). *Eur. J. Public Health* **2019**, *29*.
22. Datta-Nemdharry, P.; Thomson, A.; Beynon, J.; Donegan, K. Patterns of anti-diabetic medication use in patients with type 2 diabetes mellitus in England and Wales. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* **2017**, *26*, 127–135. [CrossRef]
23. Impact of New Antidiabetic Drugs on the Treatment of Type 2 Diabetes and Patients Safety: A Pharmacoepidemiological Challenge. Available online: <https://refbio.eu/en/projets/epichronic-ii/> (accessed on 21 March 2020).
24. Prados-Torres, A.; Poblador-Plou, B.; Gimeno-Miguel, A.; Calderón-Larrañaga, A.; Poncel-Falcó, A.; Gimeno-Feliú, L.A.; González-Rubio, F.; Laguna-Berna, C.; Marta-Moreno, J.; Clerencia-Sierra, M.; et al. Cohort Profile: The Epidemiology of Chronic Diseases and Multimorbidity. The EpiChron Cohort Study. *Int. J. Epidemiol.* **2018**, *47*, 382f–384f.
25. Orlando, V.; Guerriero, F.; Putignano, D.; Monetti, V.M.; Tari, D.U.; Farina, G.; Illario, M.; Iaccarino, G.; Menditto, E. Prescription patterns of antidiabetic treatment in the elderly. Results from Southern Italy. *Curr. Diabetes Rev.* **2016**, *12*, 100–106. [CrossRef]
26. Compés Dea, M.L.; Olivan Bellido, E.; Feja Solana, C.; Aguilar Palacio, I.; García-Carpintero Romero del Hombrebueno, G.; Adiego Sancho, B. Construction of a deprivation index by Basic Healthcare Area in Aragon using Population and Housing Census 2011. *Rev. Esp. Salud Pública* **2018**, *92*, 1–17.
27. The Johns Hopkins University Johns Hopkins ACG®System. Available online: <https://www.hopkinsacg.org/> (accessed on 14 March 2020).

28. Salisbury, C.; Johnson, L.; Purdy, S.; Valderas, J.M.; Montgomery, A.A. Epidemiology and impact of multimorbidity in primary care: A retrospective cohort study. *Br. J. Gen. Pract.* **2011**, *61*, e12–e21. [CrossRef] [PubMed]
29. World Health Organization. *Chronic Respiratory Diseases. Allergic Rhinitis and Sinusitis*; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2015.
30. Yeaw, J.; Benner, J.S.; Walt, J.G.; Sian, S.; Smith, D.B. Comparing adherence and persistence across 6 chronic medication classes. *J. Manag. Care Pharm.* **2009**, *15*, 728–740. [CrossRef] [PubMed]
31. Giorgino, F.; Penfornis, A.; Pechtner, V.; Gentilella, R.; Corcos, A. Adherence to antihyperglycemic medications and glucagon-like peptide 1-receptor agonists in type 2 diabetes: Clinical consequences and strategies for improvement. *Patient Prefer. Adherence* **2018**, *12*, 707–719. [CrossRef] [PubMed]
32. Anderten, H.; Dippel, F.W.; Kostev, K. Early discontinuation and related treatment costs after initiation of basal insulin in type 2 diabetes patients: A German primary care database analysis. *J. Diabetes Sci. Technol.* **2015**, *9*, 644–650. [CrossRef] [PubMed]
33. Cai, J.; Divino, V.; Burudpakdee, C. Adherence and persistence in patients with type 2 diabetes mellitus newly initiating canagliflozin, dapagliflozin, DPP-4s, or GLP-1s in the United States. *Curr. Med. Res. Opin.* **2017**, *33*, 1317–1328. [CrossRef]
34. Kardas, P.; Lewek, P.; Matyjaszczyk, M. Determinants of patient adherence: A review of systematic reviews. *Front. Pharmacol.* **2013**, *4*, 91. [CrossRef]
35. Inzucchi, S.E.; Bergenstal, R.M.; Buse, J.B.; Diamant, M.; Ferrannini, E.; Nauck, M.; Peters, A.L.; Tsapas, A.; Wender, R.; Matthews, D.R. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: A Patient-Centered Approach: Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* **2015**, *38*, 140–149. [CrossRef]
36. American Diabetes Association. 8. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes—2018. *Diabetes Care* **2018**, *41*, S73–S85. [CrossRef]
37. Jaffiol, C. Current management of type 2 diabetes in France. *Bull. Acad. Natl. Med.* **2009**, *193*, 1645–1661.
38. Morita, Y.; Murayama, H.; Odawara, M.; Bauer, M. Treatment patterns of drug-naïve patients with type 2 diabetes mellitus: A retrospective cohort study using a Japanese hospital database. *Diabetol. Metab. Syndr.* **2019**, *11*, 90. [CrossRef]
39. The National Institute for Health and Care Excellence. *Type 2 Diabetes in Adults: Management NICE Guideline*; National Institute for Health and Care Excellence: London, UK, 2015.
40. FDA Drug Safety Communication: FDA Revises Warnings Regarding Use of the Diabetes Medicine Metformin in Certain Patients with Reduced Kidney Function. Available online: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-revises-warnings-regarding-use-diabetes-medicine-metformin-certain> (accessed on 9 May 2020).
41. *Use of Metformin to Treat Diabetes Now Expanded to Patients with Moderately Reduced Kidney Function*; EMA/603690/2016; European Medicines Agency: London, UK, 2016; Available online: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_docu (accessed on 6 April 2020).
42. Huelgas, R.G.; Gómez-Huelgas, R.; Martínez-Castelao, A.; Artola, S.; Górriz, J.L.; Javier, J.; Bravo, M. Consensus Document on treatment of type 2 diabetes in patients with chronic kidney disease. *Nefrología* **2014**, *34*, 34–45.
43. Grimes, R.T.; Bennett, K.; Tilson, L.; Usher, C.; Smith, S.M.; Henman, M.C. Initial therapy, persistence and regimen change in a cohort of newly treated type 2 diabetes patients. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **2015**, *79*, 1000–1009. [CrossRef] [PubMed]
44. Gregoire, J.P.; Sirois, C.; Perez, N.; Demers, E.; Moisan, J. Persistence patterns with oral anti-hyperglycemic drug treatment in newly treated patients - A population-based study. *Value Health* **2010**, *13*, 810–818. [CrossRef] [PubMed]
45. Overbeek, J.A.; Heintjes, E.M.; Prieto-Alhambra, D.; Blin, P.; Lassalle, R.; Hall, G.C.; Lapi, F.; Bianchini, E.; Hammar, N.; Bezemer, I.D.; et al. Type 2 Diabetes Mellitus Treatment Patterns Across Europe: A Population-based Multi-database Study. *Clin. Ther.* **2017**, *39*, 759–770. [CrossRef]
46. Noh, Y.; Lee, S.; Shin, S. Durability of initial antidiabetic monotherapy and subsequent treatment adjustment patterns among newly treated type 2 diabetes patients. *Ther. Clin. Risk Manag.* **2018**, *14*, 1563–1571. [CrossRef]

47. Iglay, K.; Cartier, S.E.; Rosen, V.M.; Zarotsky, V.; Rajpathak, S.N.; Radican, L.; Tunceli, K. Meta-analysis of studies examining medication adherence, persistence, and discontinuation of oral antihyperglycemic agents in type 2 diabetes. *Curr. Med. Res. Opin.* **2015**, *31*, 1283–1296. [[CrossRef](#)]
48. Guénette, L.; Moisan, J.; Breton, M.C.; Sirois, C.; Grégoire, J.P. Difficulty adhering to antidiabetic treatment: Factors associated with persistence and compliance. *Diabetes Metab.* **2013**, *39*, 250–257. [[CrossRef](#)]
49. Nishimura, R.; Kato, H.; Kisanuki, K.; Oh, A.; Hiroi, S.; Onishi, Y.; Guelfucci, F.; Shimasaki, Y. Treatment patterns, persistence and adherence rates in patients with type 2 diabetes mellitus in Japan: A claims-based cohort study. *BMJ Open* **2019**, *9*, e025806. [[CrossRef](#)]
50. Kadowaki, T.; Sarai, N.; Hirakawa, T.M.; Taki, K.; Iwasaki MBA, K.; Urushihara DrPH, H.; Co, I.; Lilly Japan, E.K. Persistence of oral antidiabetic treatment for type 2 diabetes characterized by drug class, patient characteristics, and severity of renal impairment: A Japanese database analysis. *Diabetes Obes. Metab.* **2018**, *20*, 2830–2839. [[CrossRef](#)]
51. Moreno Juste, A.; Gimeno Miguel, A.; Poblador Plou, B.; González Rubio, F.; Aza Pascual-Salcedo, M.M.; Menditto, E.; Prados Torres, A. Adherence to treatment of hypertension, hypercholesterolaemia and diabetes in an elderly population of a Spanish cohort. *Med. Clin. (Barc.)* **2019**, *153*, 1–5. [[CrossRef](#)]
52. O'Shea, M.P.; Teeling, M. Bennet An observational study examining the effect of comorbidity on the rates of persistence and adherence to newly initiated oral anti-hyperglycaemic agents. *Pharmacoevidenciol. Drug Saf.* **2013**, *22*, 1336–1344. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
53. Menditto, E.; Cahir, C.; Aza-Pascual-Salcedo, M.; Bruzzese, D.; Poblador-Plou, B.; Malo-Fumanal, S.; Costa, E.; González-Rubio, F.; Orlando, V.; Gimeno-Miguel, A.; et al. Adherence to chronic medication in older populations: Application of a common protocol among three European cohorts. *Patient Prefer. Adherence* **2018**, *12*, 1975–1987. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
54. Rozenfeld, Y.; Hunt, J.S.; Plauschinat, C.; Wong, K.S. Oral antidiabetic medication adherence and glycemic control in managed care. *Am. J. Manag. Care* **2008**, *14*, 71–75. [[PubMed](#)]
55. Simard, P.; Presse, N.; Roy, L.; Dorais, M.; White-Guay, B.; Râkel, A.; Perreault, S. Persistence and adherence to oral antidiabetics: A population-based cohort study. *Acta Diabetol.* **2015**, *52*, 547–556. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
56. DenBraver, N.R.; Lakerveld, J.; Rutters, F.; Schoonmade, L.J.; Brug, J.; Beulens, J.W.J. Built environmental characteristics and diabetes: A systematic review and meta-analysis. *BMC Med.* **2018**, *16*, 12.
57. Jermendy, G.; Wittmann, I.; Nagy, L.; Kiss, Z.; Rokszin, G.; Abonyi-Tóth, Z.; Katona, L.; Paragh, G.; Karádi, I.; Merkely, B. Persistence of initial oral antidiabetic treatment in patients with type 2 diabetes mellitus. *Med. Sci. Monit.* **2012**, *18*, 72–77. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]



© 2020 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

3.4. Artículo 4

Moreno Juste A, Menditto E, Orlando V, Monetti VM, Gimeno Miguel A, González Rubio F, Aza-Pascual-Salcedo MM, Cahir C, Prados Torres A, Riccardi G. **Treatment Patterns of Diabetes in Italy: A Population-Based Study**. *Frontiers in Pharmacology*. 2019;10:870.

Background: The steady increase in type 2 diabetes prevalence and the availability of new antidiabetic drugs (AD) have risen the use of these drugs with a change in the patterns of specific drug utilization. The complexity of this treatment is due to successive treatment initiation, switching and addition in order to maintain glycaemic control. The aim of this study was to describe the utilization patterns of ADs at initiation, treatment addition, and switching profiles and to measure factors influencing persistence to therapy.

Methods: Retrospective observational study. Data were retrieved from the Campania Regional Database for Medication Consumption. Population consisted of patients receiving at least one prescription of ADs between January 1 and December 31, 2016. We calculated time to treatment switching or add-on as median number of days and interquartile range (IQR). Persistence rates were estimated using the Kaplan–Meier method. We used Cox regression models to estimate the likelihood of non-persistence over 1 year of follow-up. Hazard ratios and 95% confidence intervals were calculated.

Results: Of 14,679 patients, 86.9% started with monotherapy and 13.1% with combination therapy. Most common initial treatment was metformin in both monotherapy and combination therapy. First-line prescription of sulfonylurea was observed in 6.9% of patients aged 60–79 years and in 10.8% of patients aged ≥ 80 years. Patients starting with metformin showed fewer treatment modifications (10.4%) compared to patients initiating with sulfonylureas (35.2%). Newer ADs were utilized during treatment progression. Patients who initiated with sulfonylurea were approximately 70% more likely to discontinue treatment compared to those initiated on metformin. Oldest age group (≥ 80 years) was more likely to be non-persistent, and likelihood of non-persistence was highest in polymedicated patients. Patients changing therapy were more likely to be persistent.

Conclusions: Our results show that treatment of T2D in Italy is consistent with clinical guidelines. Even if newer ADs were utilized during disease progression, they seem not to be preferred in patients with a higher comorbidity score, although these patients could benefit from this kind of treatment. Our study highlights patients' characteristics that might help identify those who would benefit from counselling from their health-care practitioner on better AD usage.



Treatment Patterns of Diabetes in Italy: A Population-Based Study

Aida Moreno Juste^{1,2†}, Enrica Menditto^{3*†}, Valentina Orlando³,
Valeria Marina Monetti³, Antonio Gimeno Miguel¹, Francisca González Rubio^{1,2},
María Mercedes Aza-Pascual-Salcedo^{1,2}, Caitriona Cahir⁴, Alexandra Prados Torres^{1‡}
and Gabriele Riccardi^{5‡}

¹EpiChron Research Group, Aragon Health Sciences Institute (IACS), IIS Aragon, REDISSEC ISCIII, Miguel Servet University Hospital, Zaragoza, Spain, ²Aragon Health Service (SALUD), Department III of Zaragoza, Zaragoza, Spain, ³CIRFF, Center of Pharmacoeconomics, University of Naples Federico II, Naples, Italy, ⁴Division of Population Health Sciences, Royal College of Surgeons in Ireland, Dublin, Ireland, ⁵Diabetes, Nutrition and Metabolism research group, Department of clinical Medicine and Surgery, Federico II University, Naples, Italy

OPEN ACCESS

Edited by:

Vanda Marković-Peković,
University of Banja Luka,
Bosnia and Herzegovina

Reviewed by:

Olga Horvat,
University of Novi Sad, Serbia
Yaser Mohammed Al-Worafi,
Ajman University of Science and
Technology, United Arab Emirates

*Correspondence:

Enrica Menditto
enrica.menditto@unina.it

[†]These authors have contributed
equally to this work and share first
authorship.

[‡]These authors share senior
authorship.

Specialty section:

This article was submitted
to Pharmaceutical Medicine
and Outcomes Research,
a section of the journal
Frontiers in Pharmacology

Received: 17 April 2019

Accepted: 08 July 2019

Published: 06 August 2019

Citation:

Moreno Juste A, Menditto E,
Orlando V, Monetti VM,
Gimeno Miguel A, González Rubio F,
Aza-Pascual-Salcedo MM, Cahir C,
Prados Torres A and Riccardi G
(2019) Treatment Patterns of Diabetes
in Italy: A Population-Based Study.
Front. Pharmacol. 10:870.
doi: 10.3389/fphar.2019.00870

Background: The steady increase in type 2 diabetes prevalence and the availability of new antidiabetic drugs (AD) have risen the use of these drugs with a change in the patterns of specific drug utilization. The complexity of this treatment is due to successive treatment initiation, switching and addition in order to maintain glycaemic control. The aim of this study was to describe the utilization patterns of ADs at initiation, treatment addition, and switching profiles and to measure factors influencing persistence to therapy.

Methods: Retrospective observational study. Data were retrieved from the Campania Regional Database for Medication Consumption. Population consisted of patients receiving at least one prescription of ADs between January 1 and December 31, 2016. We calculated time to treatment switching or add-on as median number of days and interquartile range (IQR). Persistence rates were estimated using the Kaplan–Meier method. We used Cox regression models to estimate the likelihood of non-persistence over 1 year of follow-up. Hazard ratios and 95% confidence intervals were calculated.

Results: Of 14,679 patients, 86.9% started with monotherapy and 13.1% with combination therapy. Most common initial treatment was metformin in both monotherapy and combination therapy. First-line prescription of sulfonylurea was observed in 6.9% of patients aged 60–79 years and in 10.8% of patients aged ≥80 years. Patients starting with metformin showed fewer treatment modifications (10.4%) compared to patients initiating with sulfonylureas (35.2%). Newer ADs were utilized during treatment progression. Patients who initiated with sulfonylurea were approximately 70% more likely to discontinue treatment compared to those initiated on metformin. Oldest age group (≥80 years) was more likely to be non-persistent, and likelihood of non-persistence was highest in polymedicated patients. Patients changing therapy were more likely to be persistent.

Conclusions: Our results show that treatment of T2D in Italy is consistent with clinical guidelines. Even if newer ADs were utilized during disease progression, they seem not to be preferred in patients with a higher comorbidity score, although these patients could

benefit from this kind of treatment. Our study highlights patients' characteristics that might help identify those who would benefit from counselling from their health-care practitioner on better AD usage.

Keywords: antidiabetic drugs, pattern, treatment switching, treatment addition, persistence

INTRODUCTION

Type 2 diabetes (T2D) is widely considered one of the world's largest human health problems, as documented by its growing prevalence in recent decades (Baviera et al., 2011). In 2016, it was reported that more than 3.2 million people in Italy suffer from diabetes, 5.3% of the total population (Gargiulo et al., 2017). Over the last decade, several new antidiabetic drugs (ADs), with varying clinical efficacy, profiles, and costs, are being introduced in the market, enabling physicians to tailor therapy for each individual patient (Grimes et al., 2015; Orlando et al., 2015). The steady increase in T2D prevalence and the availability of these new medicines have resulted in increased AD utilization and related costs worldwide, with a number of studies showing a change in specific drug utilization patterns and an increase in prescribing for T2D over time (Grimes et al., 2015; Rafaniello et al., 2015). In addition, the treatment of T2D of each patient changes by successive initiating, adding, and switching of drugs with different mechanisms in order to maintain glycemic control (Lamberts et al., 2011), and these factors increase the complexity of the treatment. Therefore, suboptimal glycemic control can be influenced by the healthcare practitioner whether it be a general practitioner (GP) or diabetologist (Khunti et al., 2018). In Italy, reimbursement legislation does not allow GPs to prescribe autonomously new ADs, such as SGLT2 inhibitors or GLP-1Ras, without an official specialist's approval. This could influence the choice of treatment at initiation and the trend of drug utilization observed. Another key factor for long-term success of pharmacotherapy in T2D is the dependence on patients continuing to take their medications as prescribed (O'Shea et al., 2015). The term "medication persistence" refers to the act of conforming to a recommendation of continuing treatment for the prescribed length of time (Vrijens et al., 2012). Early discontinuation of the prescribed treatment is defined "non-persistence." Suboptimal persistence can lead to compromised health outcomes (e.g., higher risk of hospitalizations and emergency room visits, increased morbidity, and premature mortality) and wasted time and money with serious economic consequences (Rascati et al., 2017). This is highly relevant in the treatment of T2D given that this condition is chronic and typically requires long-term commitment to therapeutic regimens to gain and maintain glycemic control and, consequently, prevent complications (Gregoire et al., 2010).

On the other hand, comorbidity is present in most patients with T2D, and studies have suggested that increased number and severity of comorbid diseases may, in turn, affect persistence and adherence to antidiabetic medication (O'Shea and Teeling, 2013; O'Shea et al., 2015; Simard et al., 2015).

In light of the recent introduction on the market of new antidiabetics, the aim of this study was i) to describe the utilization patterns of ADs at initiation, ii) to describe treatment addition and switching (i.e., regimen change) profiles, and iii) to measure persistence and investigate factors related to non-persistence.

METHODOLOGY

Study Design and Population

It was conducted a retrospective observational non-interventional administrative database study in the primary care setting of Campania, one of the largest Italian regions situated in the south of the country representing about 10% (i.e., 5.9 million inhabitants) of the Italian population. As in all other Italian regions, health care services (free or at a nominal charge) are provided to all citizens and legal foreign residents through Local Health Units (LHUs). About 99% of them are covered by the public healthcare system.

The source population consisted of people living in the area of four LHUs, representing about 60% of the total Campania population. All the patients that had these characteristics were included in the study: i) patients aged 40 years and older; ii) patients who had received at least one prescription of antidiabetic drugs between January 1 and December 31, 2016; iii) patients who were alive and registered in the list of LHUs for at least 2 years before and after the index date (i.e., the date of first prescription of an AD); and iv) patients without any recorded AD prescription in the two years preceding the index date. Patients receiving only one prescription (spot users) are excluded from the analysis.

Data Source

Data necessary for the study were retrieved from the Campania Regional Database for Medication Consumption containing records of drugs dispensed by community pharmacies and reimbursed by Local Health Authorities (LHUs). This database provides the following information for each prescription: anonymous patient code, date of dispensation, Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) code, number of Defined Daily Doses (DDD), number of packages dispensed, and drug price. The database is matched, by record-linkage analysis, to the civil registry to collect demographic information. This database has been used previously in drug-utilization studies (Iolascon et al., 2013; Casula et al., 2014; Iolascon et al., 2016; Putignano et al., 2017). Data sources were matched by record linkage analysis through a unique and anonymous personal identification code. Such code was created by a database manager, uninvolved in the data analysis, preventing patient identification. Permission

use anonymized data to this study was granted to the researchers of the Centro di Ricerca in Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione (CIRFF) by the governance board of Unità del Farmaco della Regione Campania. The CIRFF has a regional decree that allow for conducting research by making secondary use of administrative data (DGRC n 276 23/05/2017). The article does not contain clinical studies, and all patients' data were fully anonymized and were analysed retrospectively. For this type of study, formal consent is not required according to current national law from Italian Medicines Agency.

Patterns of Utilization of ADs and Treatment Switching and Addition

New users of ADs were stratified in different categories according to their first prescription during the study period: metformin, sulfonylureas, alpha-glucosidase inhibitors, dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors, repaglinide, other monotherapy including thiazolidinediones, glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1Ras), and sodium-glucose co-transporter-2 (SGLT2) inhibitors. Patients to whom were prescribed combinations of oral blood glucose-lowering drugs were classified as fixed-combination therapy. Patients receiving prescription of two different ADs with an overlapping period of at least 15 days were classified as free-combination therapy, accordingly with previous studies (Overbeek et al., 2017).

The consistency of the treatment patterns, identified by the analysis, with clinical guidelines was independently assessed by three clinicians from the research team with proven expertise in the field of diabetes care (AMJ, FGB, and GR).

For each patient, it was assessed the following variables at baseline: age, sex, number of concomitant drugs (polypharmacy), area of living, use of neuro-psychiatric drugs, macro- and microvascular complications (Cammarota et al., 2014), and comorbidity score. The patients were stratified into three age groups: 40–59, 60–79, and ≥ 80 years. The number of concomitant drug was classified in three groups: 0–5 (no polypharmacy), 6–9 (polypharmacy), and ≥ 10 drugs (excessive polypharmacy). The comorbidity score was evaluated using the RxRisk index. It is a validated measure for determining an individual's comorbidity based on their medicine dispensing. It was developed using therapeutic drug classes and medicinal agents for selected chronic comorbidities (Pratt et al., 2018). The list of comorbidities and drugs used in the score is summarized in **Supplementary Table 1** in the supporting information (Pratt et al., 2018), excluding diabetes from the list as it was the index disease.

The utilization patterns of ADs were analyzed within 365 days from treatment initiation. Treatment switching was defined as discontinuation of initial antidiabetic drug and initiation on an alternative agent from a different drug class. Patients switching back to their initial therapy within 30 days were not classified as switchers. Add-on therapy was considered as receiving prescription of a different therapeutic class while continuing their first treatment. In the add-on therapy evaluation, fixed-combination was considered add-on of each single active agent. It was also evaluated dose change (increasing or decreasing dosage) of the initial medication within therapeutic class.

Measuring Persistence

Persistence was defined as continuation of treatment during 1 year from the index date, and it was estimated by measuring the time gap between a drug dispensation and the following one. Patients were considered non-persistent if the gap between two refills was over two and a half times the duration of the preceding prescription (grace period), based on sensitivity analyses from previous research (Malo et al., 2017; Menditto et al., 2018). The number of days of medication supplied was estimated based on the number of pills and packages. Medication persistence was measured at the drug class level. It was not considered as an interruption the switching products within index medication classes. Patients were censored if the gap allowed was exceeded without purchasing a new prescription or upon reaching the end of the study period (if they had been persistent throughout the follow-up period). Non-persistent users were categorized as users who restarted AD therapy after a period of discontinuation or users who simply discontinued treatment.

Statistical Analysis

A descriptive analysis of patient characteristics and initial treatment patterns was performed. The time to treatment switching or add-on was calculated as median number of days and interquartile range (IQR). Therefore, differences between patient characteristics were compared using chi-square test for categorical variables or unpaired t test for numerical variables, as appropriate.

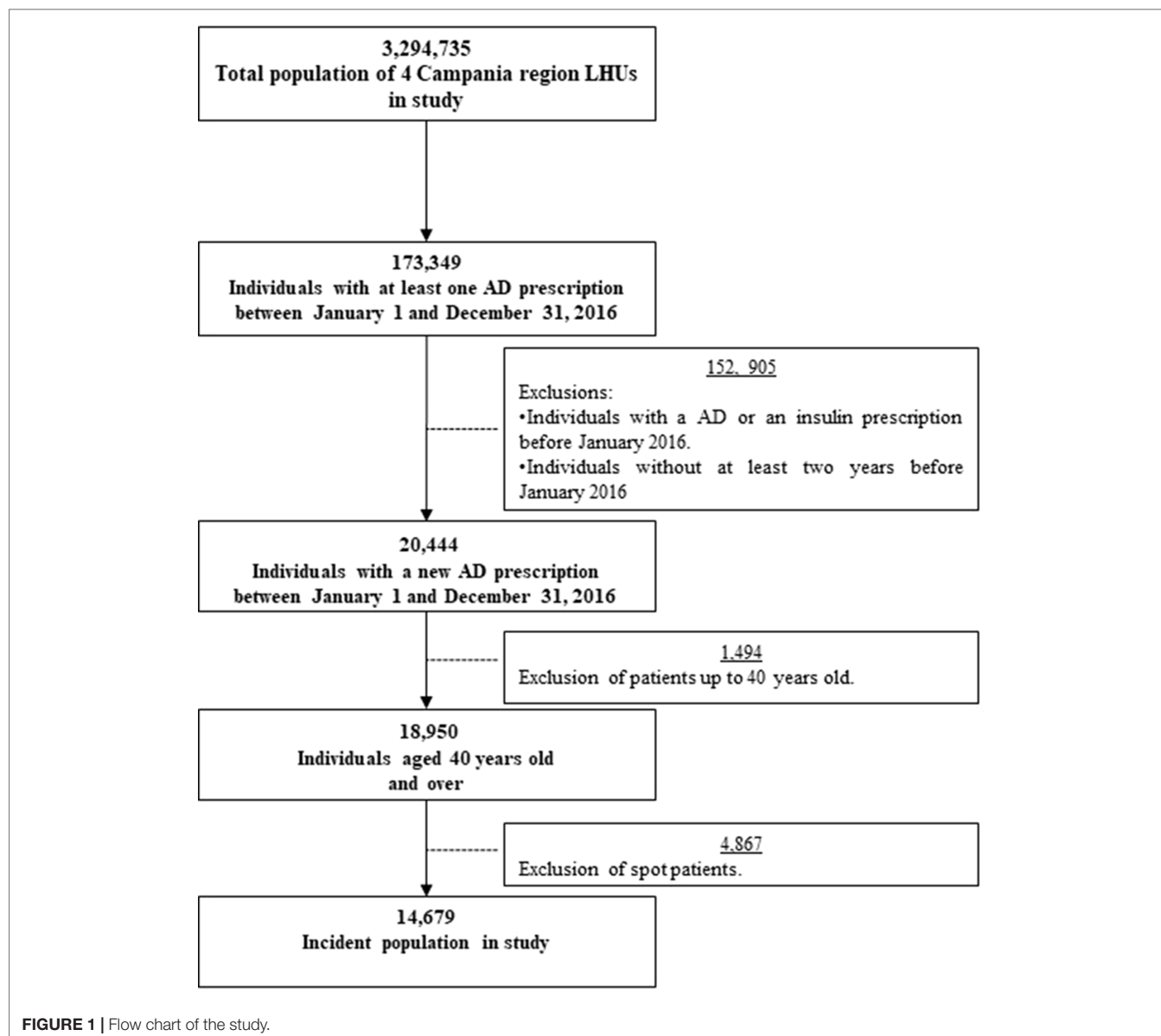
Persistence rates were estimated using the Kaplan–Meier method. Statistical differences between curves were assessed using the log-rank test, and Cox regression models estimated the likelihood of non-persistence over 1 year after AD initiation and evaluated the factors affecting persistence. Hazard ratios (HRs) and 95% confidence intervals (95%CI) were calculated assessing crude and adjusted associations for relevant predictors.

Data management was performed with Microsoft SQL server (version 2018), and all analyses were performed with SPSS software for Windows (version 17.1, SPSS Inc., Chicago, IL, USA). P value < 0.05 was considered significant.

RESULTS

Overall Study Population Characteristics

A total of 19,546 patients aged over 40 years were new users of antidiabetic drugs. Of these, 4,867 (25.68%) were spot users, defined as patients receiving only one prescription of the drug. Most of them were between 60 and 79 years old. The spot users had a monotherapy prescription in 78.6% of the patients and 67.6% of them had a metformin prescription, followed by sulfonylureas (**Supplementary Table 2**). A total of 14,679 patients were included in the study (**Figure 1**). A significantly larger proportion of males were present in the cohort (54.8% vs. 45.2%, $P < 0.001$), and the majority of patients were living in an urban area ($N = 91.2\%$). The mean age (\pm SD) of the cohort was 64 ± 11.6 years. Over the 2 years prior to index date (cohort entry), 554 patients (3.8%) had microvascular or macrovascular



complications. About 18.7% of the cohort at entry used drugs for mental health disorders. It was observed that 41.2% of the new users of AD were prescribed up to 5 comedications, 24.1% between 6 and 9, and 34.7% over 10. The average comorbidity score, calculated as mean number of chronic comorbidities per the RxRisk index, was 3.3 ± 2.7 (Table 1).

Patterns of Therapy Utilization

Of the 14,679 total patients, 86.9% were initiated with monotherapy and 13.1% with combination therapy. Among monotherapy, metformin was the most commonly prescribed (80.3% $n = 10,246$), followed by sulfonylureas (7.7% $n = 982$); 5% were initiated with alpha glucosidase inhibitors, 4.6% with repaglinide, and 1.3% with dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4)

inhibitor, and 1.1% of patients were prescribed a different antidiabetic agent in the index date (Table 1).

The most prescribed fixed combination was metformin and sulfonylureas (53% of the patients) followed by metformin and sitagliptin (12.6%) (Supplementary Table 3). About 50% of patients initiating on free combination therapy used metformin and sulfonylureas, followed by combination of metformin and repaglinide in 15% of cases.

Patients who initiated with repaglinide had a significant higher percentage of micro/macrovacular complications (10.1%), a significant higher comorbidity score (4.1 ± 3.1), and a significant higher percentage of patients aged more than 80 years (9.1%) compared to other initiation therapies. The characteristics of the population, stratified by type of therapy at cohort entry, are described in Table 1.

TABLE 1 | Demographic and clinical characteristics of new users of antidiabetics at cohort entry.

Characteristics	Monotherapy N = 12,753 (86.9%)						Combination therapy N = 1,926 (13.1%)		Total N = 14,679 (100%)	P-value
	Metformin N = 10,246	Sulfonylureas N = 982	Alpha glucosidase inhibitors N = 638	[‡] DPP-4 N = 161	Repaglinide N = 583	[°] Other monotherapy N = 143	Fixed combination N = 1,426	Free combination N = 500		
Age (MD ± SD)	63.2 ± 11.3	66.8 ± 12.1	66.5 ± 11.8	68.1 ± 12.1	69.5 ± 12.4	59.0 ± 10	64.8 ± 12.2	62.8 ± 11.3	64.0 ± 11.6	<0.001*
40–59	4,019 (74.3%)	283 (5.2%)	180 (3.3%)	37 (0.7%)	131 (2.4%)	75 (1.4%)	482 (8.9%)	202 (3.7%)	5,409 (100%)	
60–79	5,380 (69.2%)	537 (6.9%)	361 (4.6%)	92 (1.2%)	316 (4.1%)	67 (0.9%)	762 (9.8%)	257 (3.3%)	7,772 (100%)	
≥80	847 (56.5%)	162 (10.8%)	97 (6.5%)	32 (2.1%)	136 (9.1%)	1 (0.1%)	182 (12.1%)	41 (2.7%)	1,498 (100%)	
Sex										0.001*
F	4,639 (70.1%)	477 (7.2%)	304 (4.6%)	73 (1.1%)	275 (4.2%)	68 (1.0%)	591 (8.9%)	190 (2.9%)	6,617 (100%)	
M	5,590 (69.6%)	504 (6.3%)	333 (4.1%)	86 (1.1%)	307 (3.8%)	74 (0.9%)	830 (10.3%)	305 (3.8%)	8,029 (100%)	
Polypharmacy										<0.001*
0–5 (no-polypharmacy)	4,106 (67.9%)	412 (6.8%)	204 (3.4%)	63 (1.0%)	183 (3.0%)	44 (0.7%)	752 (12.4%)	285 (4.7%)	6,049 (100%)	
6–9 (polypharmacy)	2,567 (72.5%)	218 (6.2%)	146 (4.1%)	33 (0.9%)	129 (3.6%)	46 (1.3%)	304 (8.6%)	97 (2.7%)	3,540 (100%)	
≥10 (excessive polypharmacy)	3,573 (70.2%)	352 (6.9%)	288 (5.7%)	65 (1.3%)	271 (5.3%)	53 (1.0%)	370 (7.3%)	118 (2.3%)	5,090 (100%)	
Area of living										0.047*
Rural	910 (71.7%)	93 (7.3%)	56 (4.4%)	9 (0.7%)	42 (3.3%)	20 (1.6%)	107 (8.4%)	33 (2.6%)	1,270 (100%)	
Urban	9,155 (69.7%)	873 (6.6%)	573 (4.4%)	150 (1.1%)	532 (4.1%)	122 (0.9%)	1,272 (9.7%)	451 (3.4%)	13,128 (100%)	
Neuro-psychiatric drugs										0.019*
No	8,335 (69.8%)	786 (6.6%)	495 (4.1%)	125 (1.0%)	469 (3.9%)	118 (1.0%)	1,177 (9.9%)	429 (3.6%)	11,934 (100%)	
Yes	1,911 (69.6%)	196 (7.1%)	143 (5.2%)	36 (1.3%)	114 (4.2%)	25 (0.9%)	249 (9.1%)	71 (2.6%)	2,745 (100%)	
Micro/macrovacular complication										<0.001*
No	9,899 (70.1%)	949 (6.7%)	613 (4.3%)	152 (1.1%)	527 (3.7%)	139 (1.0%)	1,364 (9.7%)	482 (3.4%)	14,125 (100%)	
Yes	347 (62.6%)	33 (6.0%)	25 (4.5%)	9 (1.6%)	56 (10.1%)	4 (0.7%)	62 (11.2%)	18 (3.2%)	554 (100%)	
Comorbidity score	3.3 ± 2.6	3.3 ± 2.8	3.9 ± 2.8	3.4 ± 2.5	4.1 ± 3.1	3.0 ± 2.6	2.8 ± 2.8	2.5 ± 2.6	3.3 ± 2.7	<0.001*

*P-value less of 0.05 was statistically significant. [‡] DPP-4, dipeptidyl peptidase-4 inhibitors; [°]Other monotherapy, A10BG Thiazolidinediones (n = 21); A10BJ Glucagon-like peptide-1 analogue (n = 88); A10BK Sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors (n = 34).

Treatment Switching and Addition

Of those initiated on metformin, 10.4% had an episode of treatment switching (Table 2). The most frequent switches were to sulfonylureas (31.1%), repaglinide (16.5%), or SGLT-2 inhibitors (11.5%). The median time to treatment switching when initiated on metformin was 95 days (IQR 190). Patients in metformin treatment switched to insulin in 11.4% of the cases, with a median time of 150 days (IQR 210). Patients who switched from metformin to alpha-glucosidase or to repaglinide had a significant higher co-morbidity score (4.3 ± 2.8 and 4.1 ± 3.2 , respectively). Of the sulfonylurea cohort, 35.2% of patients switched treatment with a median time of 44.5 days (IQR 136). The majority switched to metformin (73.1%), and 15.3% switched to DPP-4 inhibitors. Overall, 17% of patients switching therapy received a within-class change (dose change) prior to switching therapy. Most of these dose changes were from patients initiated on metformin. In the within treatment class changes for the metformin and sulfonylurea groups, dose increases were more frequent (69%) than decreases (31%). Among patients who initiated on metformin, 9% received treatment addition and 10.1% of patients initiated on a sulfonylurea (Table 3). For the metformin group, the most frequent additions were insulin (33.7%) followed by sulfonylurea (26.6%), DPP-4 inhibitors (20.7%), and SGLT-2 (10.1%). For those starting with sulfonylurea, the most frequent addition was metformin (66.7%), followed by insulin (31.3%). The median time to add-on therapy was shorter in the metformin group (51.2 days, IQR 132) than in the sulfonylurea group (90 days, IQR 182). About 25% of patients received a dose change of their initial medication prior to treatment add-on. Most of them were patients initiated on metformin (95%).

Persistence

In the analysis of persistence, 11,228 patients were included. Overall, 79% of the patients were still taking their therapy after 12 months of treatment initiation. Persistence varied depending on the antidiabetic agent; while 80.1% of patients on metformin persisted with their therapy 12 months after initiation, only 67.9% of those on sulfonylurea were persistent. For those on metformin, the average period between the index date and treatment discontinuation was 330 days (95%CI 328.6; 331.7), while it was 303 days (95%CI 296.6; 309.7) for those on sulfonylurea. According to Kaplan–Meier analysis, differences in persistence rates were observed according to the type of treatment at initiation (log-rank, $P < 0.0001$) (Figure 2).

Cox regression analysis (Table 4) showed that the oldest age group (≥ 80 years) was more likely to be non-persistent than the younger age group. Patients who initiated with a sulfonylurea were approximately 70% more likely to have a period of discontinuation compared to those initiated on metformin. Patients living in an urban vs. a rural area were 31% more likely to be non-persistent. The likelihood of non-persistence was highest in the polymedicated patients taking more than 10 concomitant drugs, while patients changing therapy (switching or addition) were more likely to persist with treatments.

TABLE 2 | Switching patterns among new users of antidiabetic drugs initiated on either metformin or a sulphonylurea.

Therapy at the index date	Total switchers	Treatment switching									
		Metformin	Sulfonylureas	Alpha glucosidase inhibitors	£DPP-4 inhibitor	Repaglinide	Thiazolidinediones	GLP-1	1SGLT2	Insulin	P-value
Total N = 11,228	1,414 (12.6%)	253 (17.9%)	340 (24.1%)	109 (7.7%)	158 (11.2%)	197 (13.9%)	33 (2.3%)	108 (7.6%)	133 (9.4%)	147 (10.4%)	
Metformin: (N = 10,246)	1,068 (10.4%)	–	332 (31.1%)	98 (9.2%)	105 (9.8%)	176 (16.5%)	22 (2.1%)	102 (9.6%)	123 (11.5%)	122 (11.4%)	<0.001*
Comorbidity score (Mean ± SD)	3.5 ± 2.8		3.4 ± 2.9	4.3 ± 2.8	3.2 ± 2.6	4.1 ± 3.2	3.5 ± 3.0	2.5 ± 2.1	2.6 ± 2.1	3.9 ± 3.0	<0.001*
Sulfonylurea: (N = 982)	346 (35.2%)	253 (73.1%)	8 (2.3%)	11 (3.2%)	53 (15.3%)	21 (6.1%)	11 (2.9%)	6 (1.7%)	10 (2.9%)	25 (7.2%)	0.610
Comorbidity score (Mean ± SD)	3.2 ± 3.0	3.1 ± 2.7	5.8 ± 7.2	3.2 ± 2.6	2.6 ± 3.0	4.8 ± 3.0	3.7 ± 2.8	2.8 ± 3.0	2.6 ± 2.2	2.6 ± 2.8	0.125

P-value less than 0.05 was considered to be statistically significant. £, DPP-4, dipeptidyl peptidase-4 inhibitors; °GLP-1, glucagon-like peptide-1 receptor agonists; 1 SGLT-2, sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors.

*P-value less of 0.05 was considered to be statistically significant. £ DPP-4, dipeptidyl peptidase-4 inhibitors; αGLP-1, glucagon-like peptide-1 receptor agonists; 1 SGLT-2, sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors.

TABLE 3 | Treatment add-on patterns among new users of antidiabetic drugs initiated on either metformin or a sulphonylurea.

Therapy at the index date	Total add-on	Treatment add-on								*P-value	
		Metformin	Sulfonylureas	Alpha glucosidase inhibitors	°DPP-4 inhibitor	Repaglinide	Thiazolidinediones	°GLP-1	°SGLT2		Insulin
Total N = 11,228	1,017 (9.1%)	66 (6.5%)	244 (24.0%)	14 (1.4%)	192 (18.9%)	39 (3.8%)	13 (1.3%)	16 (1.6%)	93 (9.1%)	340 (33.4%)	–
Metformin: (N = 10,246)	918 (9.0%)	–	244 (26.6%)	14 (1.5%)	190 (20.7%)	39 (4.2%)	13 (1.4%)	16 (1.7%)	93 (10.1%)	309 (33.7%)	0.432
Comorbidity score (Mean ± SD)	2.8 ± 2.5		3.2 ± 2.8	3.6 ± 3.5	2.8 ± 2.5	3.7 ± 2.9	3.5 ± 2.4	2.6 ± 2.4	2.8 ± 2.2	2.6 ± 2.5	0.407
Sulfonylureas: (N = 982)	99 (10.1%)	66 (66.7%)	–	–	2 (2.0%)	–	–	–	–	31 (31.3%)	0.067
Comorbidity score (Mean ± SD)	2.4 ± 2.5	2.8 ± 2.7	–	–	3.0 ± 0.0	–	–	–	–	2.2 ± 2.3	0.143

*P-value less of 0.05 was considered to be statistically significant. [‡]DPP-4, dipeptidyl peptidase-4 inhibitors; [°]GLP-1, glucagon-like peptide-1 receptor agonists; [†]SGLT2, sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors.

DISCUSSION

This study provides a comprehensive up-to-date overview of T2D treatment patterns among patients initiating antidiabetic therapies in a real-world context. Metformin was the most common initial treatment (80.3%), as recommended by international guidelines (American Diabetes Association, 2018a). By grouping patients in monotherapy with those in combination therapy, more than 90% of the study population was using metformin as initial therapy. The small percentage (7.7%) of patients who initiated with sulphonylurea in monotherapy may represent a diabetic population with metformin contraindication (Jermendy et al., 2012; Iolascon et al., 2016; Heintjes et al., 2017; American Diabetes Association, 2018a). It is disappointing to note that, despite current clinical guidelines where metformin is the first line of treatment (American Diabetes Association, 2018a), it was observed first-line prescription of sulphonylurea in 6.9% of patients aged 60–79 years and in 10.8% of patients aged 80 years and older. Repaglinide was also preferred in 9.1% of those aged ≥80 years. A recent study, exploring T2D treatment patterns across European countries, highlighted that repaglinide is often prescribed in Italy, more than in other countries (Heintjes et al., 2017). Furthermore, it is observed a very limited use of the recently introduced drugs such as SGLT2 inhibitors (empagliflozin) and GLP-1RAs (liraglutide), which have demonstrated a significant reduction in cardiovascular death (American Diabetes Association, 2018a). This less prescription may be due to the fact that our study population includes only new users of antidiabetics, and they are not used as first-line prescription (American Diabetes Association, 2018a).

Most of the patients starting with a combined treatment (74%) received a fixed-dose combination, which is only recommended in the guidelines as a first-line treatment with a high level of glycated haemoglobin values (American Diabetes Association, 2018a).

Our population was similar to the population diagnosed with diabetes, because the incidence of diabetes mellitus was higher in patients older than 60 years old, as it was observed in 2016 in Italy (Gargiulo et al., 2017). The new users of AD had a mean comorbidity score of 3.3 ± 2.7 . It has been explained that diabetes is commonly associated with hypertension arterial, atherosclerotic cardiovascular disease (coronary heart disease, cerebrovascular disease, or peripheral arterial disease), and microvascular complications. Therefore, these diseases are contributor to the direct and indirect cost of diabetes, and controlling individual cardiovascular risk could prevent diabetes (Arrieta et al., 2015; American Diabetes Association, 2018b). Due to this relationship between diabetes and other cardiovascular diseases (Arrieta et al., 2015; American Diabetes Association, 2018b), 70% of the patients in treatment with metformin had an excessive polypharmacy. The patients were followed up over time and regimen changes occurred in about 22% of patients, with treatment switching (12.6%) being more frequent than treatment addition (9.1%).

Patients that started the treatment with metformin showed fewer treatment modifications compared to patients with sulphonylureas (10.4% vs 35.2%), similar to studies in The

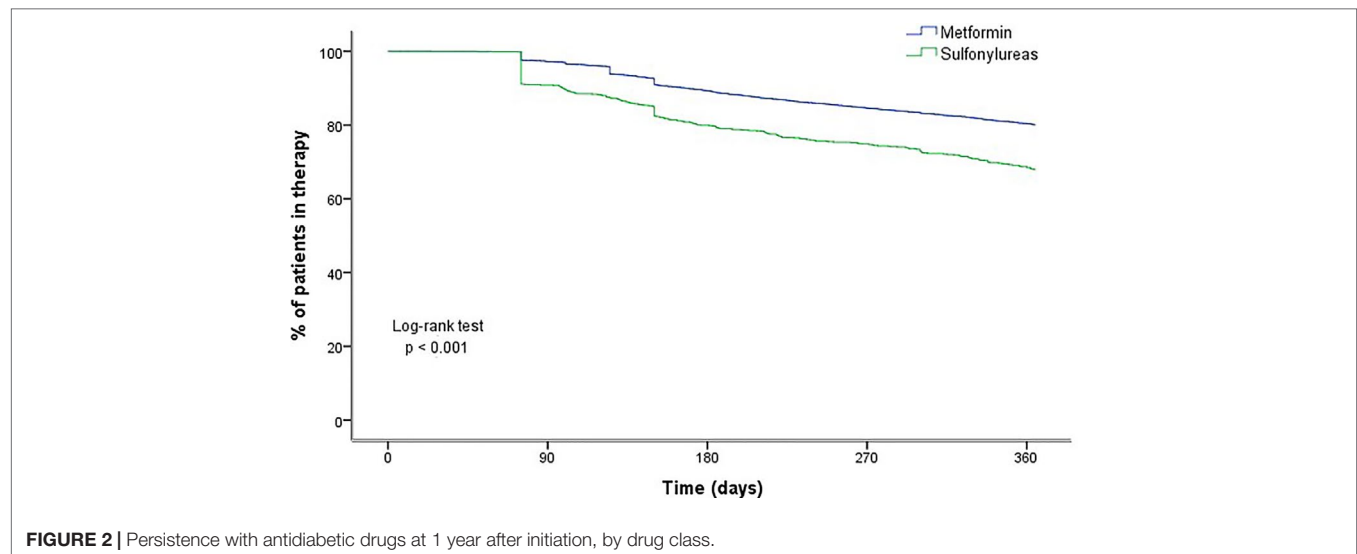


TABLE 4 | Predictors of non-persistence to antidiabetic therapy at 1-year post-initiation.

Characteristics	Unadjusted HR (95% CI)	P-value	Adjusted HR (95% CI)	P-value
Age				
40–59	0.977 (0.895–1.066)	0.601	1.094 (0.999–1.197)	0.052
60–79	Reference		Reference	
≥80	1.440 (1.265–1.639)	<0.001	1.268 (1.109–1.449)	0.001*
Sex				
Female	1.072 (0.988–1.162)	0.093	0.985 (0.906–1.071)	0.724
Male	Reference		Reference	
Type of therapy in data index				
Metformin	Reference		Reference	
Sulfonylureas	1.770 (1.572–1.993)	<0.001	1.697 (1.500–1.920)	<0.001*
Area of living				
Rural	Reference		Reference	
Urban	1.316 (1.124–1.540)	0.001	1.309 (1.117–1.533)	0.001*
Polypharmacy				
0–5 (no-polypharmacy)	Reference		Reference	
6–9 (polypharmacy)	1.122 (1.006–1.250)	0.038	1.131 (1.011–1.265)	0.032*
≥10 (Excessive polypharmacy)	1.512 (1.378–1.659)	<0.001	1.505 (1.359–1.668)	<0.001*
Therapy change				
No	Reference		Reference	
Yes	0.913 (0.816–1.020)	0.108	0.818 (0.728–0.919)	0.001*
Dose change				
None	Reference		Reference	
Decrease	0.552 (0.440–0.693)	<0.001	0.596 (0.474–0.750)	<0.001*
Increase	0.342 (0.282–0.415)	<0.001	0.355 (0.291–0.432)	<0.001*
Insulin addition				
No	Reference		Reference	
Yes	0.874 (0.683–1.119)	0.286	0.979 (0.760–1.262)	0.871
Neuro-psychiatric drugs				
No	Reference		Reference	
Yes	1.225 (1.111–1.352)	<0.001	1.058 (0.953–1.174)	0.292

*P-value less of 0.05 was considered to be statistically significant.

Netherlands (Lamberts et al., 2011) and Korea (Noh et al., 2018). An interesting finding is that 73.1% of patients initiated on a sulfonylurea received metformin as a regimen change: this trend was also observed in Irish cohort of newly diagnosed diabetes patients (Grimes et al., 2015). Metformin accounted also for 66.7% of treatment additions for those initiated on a sulphonylurea. High proportion of patients received a metformin prescription

as a treatment addition. That treatment suggested that the initial choice of sulfonylurea was not due to a contraindication to metformin (Grimes et al., 2015).

A dose change occurred in 14.4% of the patients starting with metformin, compared to only 2.9% of patients starting with sulfonylurea. The observed difference could be due to the recommendation of gradual dose increase in the initial prescription

of metformin to avoid gastrointestinal side effects, whereas the dose increase is not recommended in sulfonylureas for the risk of hypoglycaemic episodes at higher doses (Grimes et al., 2015).

Patients with metformin monotherapy as initial treatment often had an insulin treatment added to their treatment regimen. This could be due to a need for treatment intensification keeping metformin treatment in agreement with the diabetes guidelines (American Diabetes Association, 2018a). Second most frequent choice was a combination of sulfonylurea and DPP-4 inhibitors; other newer antidiabetic agents were prescribed much less frequently during treatment progression. A European cross-country comparison showed that, after metformin treatment, the most frequent combination was metformin and sulfonylurea in the Netherlands, United Kingdom, and Spain, while in Italy the use of multiple other treatments was observed (Overbeek et al., 2017).

Approximatively 20% of patients were non-persistent after 1 year of treatment in the current study. Similar results have been observed in Quebec, Canada, with 79.3% of the newly dispensed ADs or insulin patients persistent after 1 year of treatment (Guénette et al., 2013) and 80.8% persistent after 2 years of the initiation of the AD treatment (Dossa et al., 2015). Therefore, in Ireland, Grimes et al. observed that 79% of patients on metformin were persistent 12 months after initiation, while 69% of patients were persistent with a sulphonylurea (Grimes et al., 2015). In Hungary, the 1-year rate of persistence with ADs proved to be surprisingly low, with 47.7% of patients persistent with metformin and 45.4% persistent with sulphonylurea treatment (Jermendy et al., 2012). In general, persistence to antidiabetic drugs ranged from 41.0% to 81.1% as shown in a meta-analysis of studies, published in 2015, that examined the adherence, persistence, and discontinuation for patients with an AD prescription (Iglay et al., 2015). In another study in Italy, the adherence to chronic medication was low and it was associated with the level of education (Menditto et al., 2015). The differences in the definition of persistence, the nature of the populations studied, and the time periods covered could explain this range of values in the persistence (Guénette et al., 2013).

Cox regression analysis showed that patients aged 80 years and older compared to younger populations patients who initiated sulfonylurea, experienced polypharmacy, and lived in an urban area were more likely to be non-persistent.

These factors should be taken into consideration by GPs and diabetologists when they initiate a hypoglycemic drug treatment in older people. Moreover, in patients with these factors, persistence to drug treatment should be monitored over time by the clinician.

However, there is no consensus on influence of these factors on persistence to treatment in the literature, in particular the influence of age. In some studies is shown an increase in adherence and persistence with age, and in others the opposite is observed (Pedan et al., 2007; Menditto et al., 2018; Moreno Juste et al., 2019). Usually, older age is associated with increased morbidity, frailty, and cognitive impairment, which can also increase the discontinuation of the treatment (Menditto et al., 2018).

Also, the effect of polypharmacy is inconclusive, with some studies showing a positive influence on persistence and others a negative influence (O'Shea and Teeling, 2013; Moreno Juste et al., 2019). To better assess the role of treatment complexity in

antidiabetic treatment, more research on persistence is necessary in this area (Guénette et al., 2013).

Conversely, our finding of a relationship between urbanization and reduced persistence of AD treatment is mostly consistent with the literature. It has been reported in two studies in Quebec that patients living in rural areas were more likely to persist with their antidiabetic treatment compared with urban regions (Guénette et al., 2013; Simard et al., 2015). This may be related to a more active management of patients and better control of the treatment in rural areas (Scala et al., 2016). Therefore, urbanization is associated with an increased consumption of processed foods, lower physical activity, anxiety, and lack of sleep through residential noise, which are all risk factors for diabetes (DenBraver et al., 2018). In relation to treatment initiation, patients with metformin monotherapy were more likely to remain persistent when compared with sulfonylurea monotherapy, as observed in previous studies (Gregoire et al., 2010; Guénette et al., 2013; O'Shea and Teeling, 2013; Grimes et al., 2015; Simard et al., 2015). AD-related side effects, such as hypoglycemic events, have been suggested to be a significant barrier to persistence (Guénette et al., 2013). On the other hand, patients who changed therapy and experienced dose changes were more likely to be persistent.

STRENGTHS AND LIMITATIONS

This is the first Italian study investigating T2D treatment patterns and including new drug classes such as GLP-1Ras or SGLT2 inhibitors. This study adds to the frame of existing knowledge on prescription profiles of T2D drugs. Our study is based on a data source with full coverage of T2D prescriptions for a stable population and a region defined. In addition, this database has multiple variables such as age, gender, co-morbidity, and co-medications. With this analysis, characterization of the use of antidiabetic therapy in a regional context is explored and it is useful for exploring the dynamics of the diabetes treatment.

However, this study also has potential limitations. Firstly, the study does not cover the entire Italian population, but in Italy, there is a uniform health service in all different regions and it is plausible that prescription patterns in this region are similar to the rest of Italy. The use of administrative databases does not allow the detection of clinical information such as changes in lifestyle (e.g., better diet quality and weight loss), glycated haemoglobin values, and medical reasons for treatment discontinuation. Also, the changes in the drug usage (e.g., pillbox use) are not documented in administrative databases. Finally, the medication prescribed does not ensure that the medication was taken. Nonetheless, the measure of medication persistence used in this study has been validated for use in others studies (Simard et al., 2015; Menditto et al., 2017). Persistence may have been overestimated in cases where individuals filled their prescriptions but did not take the drug, because this database is based on patterns of drugs dispensed, but not necessarily consumed.

Finally, it has been reported in the literature that around 60% of patients who discontinue their AD treatment initiate a new course of treatment within the year following discontinuation (Guénette et al., 2013). For this reason, it cannot be assumed that patients

who had not filled a prescription for an antidiabetic treatment in the following year to the data index will never again take any such treatment, so these patients cannot be classified as non-persistents.

The generalizability of our results is restricted as the healthcare systems, reimbursement policies, and access to different treatment options are country-specific. In this regard, further research should focus on cross-country comparison.

CONCLUSIONS

Our study shows that treatment of T2D in Italy is in general consistent with clinical guidelines (in particular, in relation to the large use of metformin as first step therapy and the more prominent use of newer antidiabetic agents during disease progression). However, the last seem not to be preferred in patients with a higher comorbidity score, although these patients could benefit from this kind of treatment. In addition, it was observed that patients starting treatment with metformin showed fewer treatment modifications compared to patients initiating with sulfonylureas. Persistence to treatment was relatively high in our study in comparison to others previously published. Persistence with treatment was lower in those receiving sulfonylureas, living in an urban area, and with higher polypharmacy. These findings still deserve attention and should be addressed in future treatment guidelines.

Our findings in patients' characteristics might help identify those patients who would benefit from counseling from their health care practitioner on better antidiabetic drugs usage. Research is needed to increase long-term persistence and to improve antidiabetic drugs use and glycemic control in T2D especially among newly diagnosed patients. Providing information based on real-world data may be a useful way to explore the dynamics of antidiabetic therapy within a specific context and to optimize the use of resources for a better management of the disease.

CONTRIBUTION TO THE FIELD STATEMENT

Type 2 diabetes (T2D) is widely considered one of the world's largest human health problems, as documented by its growing prevalence in recent decade. In 2016, more than 3.2 million people in Italy reported to suffer from diabetes, 5.3% of the total population. Over the last decade, several new antidiabetic drugs (ADs), such as DPP-4, SGLT2 inhibitors, and GLP-1Ras, with varying clinical efficacy, profiles, and costs, are being introduced in the market, enabling physicians to tailor therapy for each

individual patient. The drug-utilization study, proposed here, describes up-to-date pattern of utilization of ADs in a real-world context exploring therapy switching, add-on, and persistence to therapy in a large population of new users of antidiabetic drugs. Newer antidiabetic agents are used during disease progression. However, they seem not to be preferred in patients with a higher comorbidity score, although these patients could benefit from this kind of treatment. Factors related to therapy discontinuation were also investigated. Persistence with treatment was lower in those receiving sulfonylureas, living in an urban area, and with higher polypharmacy. These findings still deserve attention and should be addressed in future treatment guidelines.

DATA AVAILABILITY

The datasets for this manuscript are not publicly available because the data set was only accessed and analyzed by the authors who are affiliates to CIRFF, University of Naples. Authors who are not affiliates received the results from the analysis of the data for discussion. Access to the data is allowed only to affiliates due to Campania region policies. Requests to access the datasets should be directed to enrica.menditto@unina.it.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

AMJ and EM conceived and designed the study. VMM, VO, and AMJ performed the analysis. All authors have contributed to the review strategy and interpretation of the results. APT and GR supervised the study. AMJ drafted the initial version of the manuscript. EM, VO, CC, APT, AGM, FGR, MAP, and GR contributed to refining and critically reviewed the manuscript for intellectual content. The CIRFF coordinated the study analysis. All authors approved the final manuscript as submitted.

FUNDING

AJ received a Grant for Resident Researchers from Fundación Instituto de Investigación Sanitaria Aragón (IIS Aragón).

SUPPLEMENTARY MATERIAL

The Supplementary Material for this article can be found online at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2019.00870/full#supplementary-material>

REFERENCES

- American Diabetes Association (2018a). 8. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of medical care in diabetes-2018. *Diabetes Care* 41 (Supplement 1), S73–S85. doi: 10.2337/dc18-S008
- American Diabetes Association (2018b). 9. Cardiovascular disease and risk management: standards of medical care in diabetes-2018. *Diabetes Care* 41, S86–S104. doi: 10.2337/dc18-S009

- Arrieta, F., Iglesias, P., Pedro-Botet, J., Tébar, F. J., Ortega, E., Nubiola, A., et al. (2015). Diabetes mellitus and cardiovascular risk: working group recommendations of diabetes and cardiovascular disease of the Spanish Society of Diabetes (SED, 2015). *Aten. Primaria* 48 (5), 325–336. doi: 10.1016/j.aprim.2015.05.002
- Baviera, M., Monesi, L., Marzona, I., Avanzini, F., Monesi, G., Nobili, A., et al. (2011). Trends in drug prescriptions to diabetic patients from 2000 to 2008 in Italy's Lombardy Region: a large population-based study. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 93, 123–130. doi: 10.1016/j.diabres.2011.05.004

- Cammarota, S., Bruzzese, D., Catapano, A. L., Citarella, A., De Luca, L., Manzoli, L., et al. (2014). Lower incidence of macrovascular complications inpatients on insulin glargine versus those on basal human insulins: a population-based cohort study in Italy. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 24 (1), 10–17. doi: 10.1016/j.numecd.2013.04.002
- Casula, M., Catapano, A. L., Piccinelli, R., Menditto, E., Manzoli, L., De Fendi, L., et al. (2014). Assessment and potential determinants of compliance and persistence to antiosteoporosis therapy in Italy. *Am. J. Manag. Care* 20 (5), e138–e145. <https://www.ajmc.com/journals/issue/2014/2014-vol20-n5/assessment-and-potential-determinants-of-compliance-and-persistence-to-antiosteoporosis-therapy-in-italy?p=2>
- DenBraver, N. R., Lakerveld, J., Rutters, F., Schoonmade, L. J., Brug, J., and Beulens, J. W. J. (2018). Built environmental characteristics and diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med.* 16 (1) 12–38. doi: 10.1186/s12916-017-0997-z
- Dossa, A. R., Grégoire, J.-P., Lauzier, S., Guénette, L., Sirois, C., and Moisan, J. (2015). Association between loyalty to community pharmacy and medication persistence and compliance, and the use of guidelines-recommended drugs in type 2 diabetes: a cohort study. *Medicine (Baltimore)* 94 (27), e1082. doi: 10.1097/MD.0000000000001082
- Gargiulo, L., Burgio, A., and Grippo, F. (2017). Diabetes in Italy. Available from: https://www.istat.it/it/files/2017/07/Report_Diabetes_En_def.pdf. Last access March 2019.
- Gregoire, J. P., Sirois, C., Perez, N., Demers, E., and Moisan, J. (2010). Persistence patterns with oral anti-hyperglycemic drug treatment in newly treated patients—a population-based study. *Value Health* 13 (6), 810–818. doi: 10.1111/j.1524-4733.2010.00761.x
- Grimes, R. T., Bennett, K., Tilson, L., Usher, C., Smith, S. M., and Henman, M. C. (2015). Initial therapy, persistence and regimen change in a cohort of newly treated type 2 diabetes patients. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 79 (6), 1000–1009. doi: 10.1111/bcp.12573
- Guénette, L., Moisan, J., Breton, M. C., Sirois, C., and Gregoire, J. P. (2013). Difficulty adhering to antidiabetic treatment: factors associated with persistence and compliance. *Diabetes Metab.* 39 (3), 250–257. doi: 10.1016/j.diabet.2012.12.005
- Heintjes, E. M., Overbeek, J. A., Hall, G. C., Prieto-Alhambra, D., Lapi, F., Hammar, N., et al. (2017). Factors associated with type 2 diabetes mellitus treatment choice across four European countries. *Clin. Ther.* 39 (11), 2296–2310.e14. doi: 10.1016/j.clinthera.2017.09.016
- Iglay, K., Cartier, S. E., Rosen, V. M., Zarotsky, V., Rajpathak, S. N., Radican, L., et al. (2015). Meta-analysis of studies examining medication adherence, persistence, and discontinuation of oral antihyperglycemic agents in type 2 diabetes. *Curr. Med. Res. Opin.* 31 (7), 1283–1296. doi: 10.1185/03007995.2015.1053048
- Iolascon, G., Gimigliano, F., Orlando, V., Capaldo, A., Di Somma, C., and Menditto, E. (2013). Osteoporosis drugs in real-world clinical practice: an analysis of persistence. *Aging Clin. Exp. Res.* 25 (S1), 137–141. doi: 10.1007/s40520-013-0127-5
- Iolascon, G., Gimigliano, F., Moretti, A., Riccio, I., Di, Gennaro M., Illario, M., et al. (2016). Rates and reasons for lack of persistence with anti-osteoporotic drugs: analysis of the Campania region database. *Clin. Cases Miner. Bone Metab.* 13 (2), 127–130. doi: 10.1138/cmbm/2016.13.2.127
- Jermendy, G., Wittmann, I., Nagy, L., Kiss, Z., Rokszin, G., Abonyi-Tóth, Z., et al. (2012). Persistence of initial oral antidiabetic treatment in patients with type 2 diabetes mellitus. *Med. Sci. Monit.* 18 (2), 72–77. doi: 10.12659/MSM.882459
- Khunti, K., Marilia, Godes, B., Pocock, S., Shestakova, M. V., Pintat, S., et al. (2018). Therapeutic inertia in the treatment of hyperglycaemia in patients with type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Obes. Metab.* 20, 427–437. doi: 10.1111/dom.13088
- Lamberts, E. J., Nijpels, G., Welschen, L. M., Hugtenburg, J. G., Souverein, P. C., and Bouvy, M. L. (2011). Long term patterns of use after initiation of oral antidiabetic drug therapy. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 20, 351–358. doi: 10.1002/pds.2089
- Malo, S., Aguilar-Palacio, I., Feja, C., Lallana, M. J., Rabanaque, M. J., Armesto, J., et al. (2017). Different approaches to the assessment of adherence and persistence with cardiovascular-disease preventive medications. *Curr. Med. Res. Opin.* 33 (7), 1329–1336. doi: 10.1080/03007995.2017.1321534
- Menditto, E., Guerriero, F., Orlando, V., Crola, C., Di Somma, C., Illario, M., et al. (2015). Self-assessment of adherence to medication: a case study in Campania region community-dwelling population. *J. Aging Res.* 2015, 682503. doi: 10.1155/2015/682503
- Menditto, E., Orlando, V., Malo-Fumanal, S., Prados-Torres, A., Cahir, C. (2017). Measuring medication adherence in health-related databases. Book Chapter, in *Adherence to Medical Plans for Active and Healthy Ageing* (NY, USA: Nova Science Publisher, Inc.), 189–206. ISBN 978-1-53612-293-0.
- Menditto, E., Cahir, C., Aza-Pascual-Salcedo, M., Bruzzese, D., Poblador-Plou, B., Malo-Fumanal, S., et al. (2018). Adherence to chronic medication in older populations: application of a common protocol among three European cohorts. *Patient Prefer Adherence* 12, 1975–1987. doi: 10.2147/PPA.S164819
- Moreno Juste, A., Gimeno Miguel, A., Poblador Plou, B., González Rubio, F., Aza Pascual-Salcedo, M. M., Menditto, E., et al. (2019). Adherence to treatment of hypertension, hypercholesterolaemia and diabetes in an elderly population of a Spanish cohort. *Med. Clin. (Barc.)* 153 (1), 1–5. doi: 10.1016/j.medcle.2018.10.026
- Noh, Y., Lee, S., and Shin, S. (2018). Durability of initial antidiabetic monotherapy and subsequent treatment adjustment patterns among newly treated type 2 diabetes patients. *Ther. Clin. Risk Manag.* 14, 1563–1571. doi: 10.2147/TCRM.S169964
- O'Shea, M. P., and Teeling, M. (2013). Bennet. An observational study examining the effect of comorbidity on the rates of persistence and adherence to newly initiated oral anti-hyperglycaemic agents. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 22 (12), 1336–1244. doi: 10.1002/pds.3535
- O'Shea, M. P., Teeling, M., and Bennett, K. (2015). Regional variation in medication-taking behaviour of new users of oral anti-hyperglycaemic therapy in Ireland. *Ir. J. Med. Sci.* 184 (2), 403–410. doi: 10.1007/s11845-014-1132-1
- Orlando, V., Guerriero, F., Putignano, D., Monetti, V. M., Tari, D. U., Farina, G., et al. (2015). Prescription patterns of antidiabetic treatment in the elderly. Results from southern Italy. *Curr. Diabetes Rev.* 12 (2), 1–7. doi: 10.2174/1573399811666150701120408
- Overbeek, J. A., Heintjes, E. M., Prieto-Alhambra, D., Blin, P., Lassalle, R., Hall, G. C., et al. (2017). Type 2 diabetes mellitus treatment patterns across Europe: a population-based multi-database study. *Clin. Ther.* 39 (4), 759–770. doi: 10.1016/j.clinthera.2017.02.008
- Pedan, A., Varasteh, L., and Schneeweiss, S. (2007). Analysis of factors associated with statin adherence in a hierarchical model considering physician, pharmacy, patient, and prescription characteristics. *J. Manag. Care Pharm.* 13 (6), 487–496. doi: 10.18553/jmcp.2007.13.6.487
- Pratt, N. L., Kerr, M., Barratt, J. D., Kemp-Casey, A., Kalisch Ellett, L. M., Ramsay, E., et al. (2018). The validity of the Rx-Risk Comorbidity Index using medicines mapped to the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification System. *BMJ Open* 8 (4), e021122. doi: 10.1136/bmjopen-2017-021122
- Putignano, D., Bruzzese, D., Orlando, V., Fiorentino, D., Tettamanti, A., and Menditto, E. (2017). Differences in drug use between men and women: an Italian cross sectional study. *BMC Womens Health* 17 (1), 73. doi: 10.1186/s12905-017-0424-9
- Rafaniello, C., Arcoraci, V., Ferrajolo, C., Sportiello, L., Sullo, M. G., Giorgianni, F., et al. (2015). Trends in the prescription of antidiabetic medications from 2009 to 2012 in a general practice of Southern Italy: a population-based study. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 108 (1), 157–163. doi: 10.1016/j.diabres.2014.12.007
- Rascati, K. L., Worley, K., Meah, Y., and Everhart, D. (2017). Adherence, persistence, and health care costs for patients receiving dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *J. Manag. Care Spec. Pharm.* 23 (3), 299–306. doi: 10.18553/jmcp.2017.23.3.299
- Scala, D., Menditto, E., Armellino, M. F., Manguso, F., Monetti, V. M., Orlando, V., et al. (2016). Italian translation and cultural adaptation of the communication assessment tool in an outpatient surgical clinic. *BMC Health Services Research*, 16 (1), 163. doi: 10.1186/s12913-016-1411-9
- Simard, P., Presse, N., Roy, L., Dorais, M., White-Guay, B., Râkel, A., et al. (2015). Persistence and adherence to oral antidiabetics: a population-based cohort study. *Acta Diabetol.* 52 (3), 547–556. doi: 10.1007/s00592-014-0692-x
- Vrijens, B., De Geest, S., Hughes, D. A., Kardas, P., Demonceau, J., Ruppar, T., et al. (2012). A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 73 (5), 691–705. doi: 10.1111/j.1365-2125.2012.04167.x

Conflict of Interest Statement: The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Copyright © 2019 Moreno Juste, Menditto, Orlando, Monetti, Gimeno Miguel, González Rubio, Aza-Pascual-Salcedo, Cahir, Prados Torres and Riccardi. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

Supplementary Table 1. Rx-risk comorbidity category ATC codes

Disease	ATC code
Alcohol dependency	N07BB01–N07BB99
Allergies	R01AC01–R01AD60, R06AD02–R06AX27, R06AB04
Anticoagulants	B01AA03–B01AB06, B01AE07, B01AF01, B01AF02, B01AX05
Antiplatelets	B01AC04–B01AC30
Anxiety	N05BA01–N05BA12, N05BE01
Arrhythmia	C01AA05, C01BA01–C01BD01, C07AA07
Benign prostatic hyperplasia	G04CA01–G04CA99, G04CB01, G04CB02*
Bipolar disorder	N05AN01
Chronic airways disease	R03AC02–R03DC03, R03DX05
Congestive heart failure	C03DA02–C03DA99, C07AB02, C07AB07, C07AG02, C07AB12, C03DA04 (C03CA01– C03CC01 and C09AA01–C09AX99, C09CA01– C09CX99)†
Dementia	N06DA02–N06DA04, N06DX01
Depression	N06AA01–N06AG02, N06AX03–N06AX11, N06AX13–N06AX18, N06AX21–N06AX26
Epilepsy	N03AA01–N03AX99
Glaucoma	S01EA01–S01EB03, S01EC03–S01EX99
Gastroesophageal reflux disease	A02BA01–A02BX05
Gout	M04AA01–M04AC01
Hepatitis B	J05AF08, J05AF10, J05AF11
Hepatitis C	J05AB54, L03AB10, L03AB11, L03AB60, L03AB61, J05AE14, J05AE11–J05AE12, J05AX14, J05AX15, J05AX65, J05AB04
HIV	J05AE01–J05AE10, J05AF12–J05AG05, J05AR01–J05AR99, J05AX07–J05AX09, J05AX12, J05AF01–J05AF07, J05AF09
Hyperkalaemia	V03AE01
Hyperlipidaemia	C10AA01–C10BX09
Hypertension	C03AA01–C03BA11, C03DB01, C03DB99, C03EA01, C09BA02–C09BA09, C09DA02– C09DA08, C02AB01–C02AC05, C02DB02– C02DB99 (C03CA01–C03CC01 or C09CA01– C09CX99)§
Hyperthyroidism	H03BA02, H03BB01

Hypothyroidism	H03AA01–H03AA02
Irritable bowel syndrome	A07EC01–A07EC04, A07EA01–A07EA02, A07EA06, L04AA33
Ischaemic heart disease: angina	C01DA02–C01DA14, C01DX16, C08EX02
Ischaemic heart disease: hypertension	C07AA01–C07AA06, C07AA08–C07AB01, C07AB02, C07AG01, C08CA01–C08DB01, C09DB01–C09DB04, C09DX01, C09BB02–C09BB10, C07AB03, C09DX03, C10BX03¶
Incontinence	G04BD01–G04BD99
Inflammation/pain	M01AB01–M01AH06
Liver failure	A06AD11, A07AA11
Malignancies	L01AA01–L01XX41
Malnutrition	B05BA01–B05BA10
Migraine	N02CA01–N02CX01
Osteoporosis/Paget's	M05BA01–M05BB05, M05BX03, M05BX04, G03XC01, H05AA02
Pain	N02AA01–N02AX02, N02AX06, N02AX52, N02BE51
Pancreatic insufficiency	A09AA02
Parkinson's disease	N04AA01–N04BX02
Psoriasis	D05AA01–D05AA99, D05BB01–D05BB02, D05AX02, D05AC01–D05AC51, D05AX52
Psychotic illness	N05AA01–N05AB02, N05AB06–N05AL07, N05AX07–N05AX13
Pulmonary hypertension	C02KX01–C02KX05
Renal disease	B03XA01–B03XA03, A11CC01–A11CC04, V03AE02, V03AE03, V03AE05
Smoking cessation	N07BA01–N07BA03, N06AX12
Steroid-responsive disease	H02AB01–H02AB10
Transplant	L04AA06, L04AA10, L04AA18, L04AD01, L04AD02
Tuberculosis	J04AC01–J04AC51, J04AM01–J04AM99

†Must have at least two medicines prescribed with one of those medicines having an ATC code from C03CA01–C03CC01 and the other having an ATC code from either C09AA01–C09AX99 or C09CA01–C09CX99.

§Can have medicine dispensed with an ATC code C03CA01–C03CC01 or C09AA01–C09AX99, but not both, as this would indicate chronic heart failure.

¶Combination product for hyperlipidaemia and ischaemic heart disease: hypertension. N/A, not applicable.

Supplementary Table 2. Characteristics of subjects receiving only one prescription of antidiabetic drugs in the observation period (spot therapy).

Characteristics	Monotherapy N=3825 (78.6%)							Combination Therapy N=1042 (21.4%)	
	Total N=4867	Metformin N=2585 (67.6%)	Sulfonylureas N=559 (14.6%)	Alpha glucosidase inhibitors N=194 (5.1%)	Repaglinide N= 268 (7.0%)	DPP-4 inhibitor N=153 (4.0%)	Other monotherapy N= 66 (1.7%)	Fixed Combination N=929 (89.1%)	Free Combination N=113 (10.8%)
Age (MD±SD)	61.6±19.4	61.3±17.8	63.7±19.0	65.7±17.9	68.9 ± 16.7	58.9±26.4	57.9±20.8	59.1±22.3	60.7±20.1
Age									
40-59	1332 (27.3%)	773 (29.8%)	141 (25.2%)	40 (20.6%)	53 (19.7%)	29 (19.0%)	15 (22.7%)	246 (26.4%)	35 (30.7%)
60-79	2136 (43.7%)	1159 (44.7%)	248 (44.3%)	94 (48.5%)	124 (46.1%)	57 (37.3%)	34 (51.5%)	366 (39.2%)	54 (47.4%)
≥80	803 (16.4%)	358 (13.8%)	114 (20.4%)	41 (21.1%)	77 (28.6%)	33 (21.6%)	6 (9.1%)	161 (17.3%)	13 (11.4%)
Sex									
F	2501 (51.2%)	1362(52.7%)	280 (50.1%)	114 (58.8%)	125 (46.6%)	83 (54.2%)	35 (53.0%)	452 (48.7%)	50 (44.2%)
M	2366 (48.4%)	1223 (47.3%)	279 (49.9%)	80 (41.2%)	143 (53.4%)	70 (54.1%)	31 (47.0%)	477 (51.3%)	63 (55.8%)

Supplementary Table 3. Distribution of fixed combinations at treatment initiation by ATC code

ATC	N (%)
A10BD02 (Metformin and sulfonylureas)	756 (53%)
A10BD05 (Metformin and pioglitazone)	72 (5%)
A10BD06 (Glimepiride and pioglitazone)	6 (0.4%)
A10BD07 (Metformin and sitagliptin)	180 (12.6%)
A10BD08 (Metformin and vildagliptin)	148 (10.4%)
A10BD09 (Pioglitazone and alogliptin)	10 (0.7%)
A10BD10 (Metformin and saxagliptin)	13 (0.9%)
A10BD11 (Metformin and linagliptin)	111 (7.8%)
A10BD13 (Metformin and alogliptin)	49 (3.4%)
A10BD15 (Metformin and dapagliflozin)	36 (2.5%)
A10BD16 (Metformin and canagliflozin)	21 (1.5%)
A10BD20 (Metformin and empagliflozin)	24 (1.7%)
Total	1426 (9.7%)

A sub-set analysis has been performed in a catchment area of 800,000 inhabitants where specialist ambulatory records were available.

Supplementary Table 4a. Distribution by drug class of new users of antidiabetics at cohort entry in the sub-set population

Monotherapy						Combination Therapy	Total
Metformin	Sulfonylureas	Alpha glucosidase inhibitors	DPP-4	Repaglinide	°Other monotherapy		
3.121 (75.5%)	299 (7.2%)	134 (3.2%)	44 (1.1%)	135 (3.3%)	64 (1.5%)	379 (9.2%)	4132 (100%)

. °Other monotherapy: A10BG Thiazolidinediones, A10BJ Glucagon-like peptide-1 analogue, A10BK Sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors.

Supplementary Table4a describe pattern profile of GPs prescription at initiation and reports data for patients not receiving a diabetologist visit before GPs prescription.

Supplementary Table 4b. Distribution by drug class of new users of antidiabetics at cohort entry in the sub-set population after a diabetologist visit

Monotherapy						Combination Therapy	Total
Metformin	Sulfonylureas	Alpha glucosidase inhibitors	DPP-4	Repaglinide	°Other monotherapy		
58 (78.0%)	44 (6.9%)	32 (5.0%)	12 (1.9%)	17 (2.7%)	1 (0.2%)	35 (5.5%)	641 (100%)

. °Other monotherapy: A10BG Thiazolidinediones, A10BJ Glucagon-like peptide-1 analogue, A10BK Sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors.

Supplementary Table4b describe pattern profile of GPs prescription at initiation and reports data for patients receiving a diabetologist visit before GPs prescription.

Supplementary Table 4c. Switching patterns among new users of antidiabetic drugs initiated on either metformin or a sulphonylurea in the sub-set population										
Therapy at the index date	Total Switchers	Treatment switching								
		Metformin	Sulphonylureas	Alpha glucosidase inhibitors	DPP-4 inhibitor	Repaglinide	Thiazolidine diones	GLP-1	SGLT2	Fixed
Metformin: (N=3,121)	314 (10.9%)	-	117 (34.3%)	26 (7.6%)	20 (5.9%)	54 (15.8%)	-	18 (5.3%)	25 (7.3%)	80 (23.5%)
Sulphonylurea: (N=299)	107 (35.8%)	71 (66.4%)	-	2 (1.9%)	10 (9.3%)	6 (5.6%)	-	-	-	17 (15.9%)

Supplementary Table 4c. reports data for patients switching therapy in the sub-set population.

4. Discusión general de los trabajos aportados

Esta tesis pone de manifiesto que la multimorbilidad, definida como la presencia de dos o más enfermedades crónicas de forma simultánea en un individuo, y la polifarmacia, es decir, la prescripción simultánea y prolongada de múltiples medicamentos en un solo individuo, conforman una serie de patrones presentes en jóvenes y adultos, tanto en hombres como en mujeres.

La necesidad de formular estos patrones de multimorbilidad y polifarmacia derivó de la importancia de caracterizar esta población, ya que Marengoni et al. en 2011 observaron que la prevalencia de la multimorbilidad variaba ampliamente en la población general entre un 20-30% (12). Esta realidad lleva a considerar la multimorbilidad y su consecuencia la polifarmacia, un problema relevante desde la perspectiva de salud pública y la provisión de servicios sanitarios.

Se han incluido en este estudio 114 enfermedades crónicas procedentes de los diagnósticos registrados en las bases de datos de atención primaria y hospitalaria, y no sólo las más prevalentes o severas, comúnmente limitadas a 40 condiciones crónicas. El hecho de que se incluyan tanto la base de datos de atención primaria y como la hospitalaria amplía y completa la información del paciente, más que si únicamente se incluyera una de ellas, ajustándose en mayor medida a la práctica clínica. A través de esta base de datos, se ha estudiado la caracterización de la multimorbilidad y la polifarmacia analizada a través de asociaciones sistemáticas entre enfermedades y fármacos a lo largo de la vida de los individuos. Esta asociación reveló la existencia de 6 patrones de multimorbilidad y polifarmacia que afectaba a una parte importante de la población. Estos patrones se denominaron: respiratorio, salud mental, cardiometabólico, endocrinológico, osteometabólico y mecánico-dolor. Las diferencias en su composición dependieron en parte del género y de la edad del paciente. El patrón respiratorio y salud mental se presentaron en todas las edades y en ambos géneros. Tanto el patrón respiratorio, como el de salud mental y cardiometabólico aparecieron en ambos géneros, aunque no en todas las edades, mientras que el endocrinológico y osteometabólico sólo se presentaron en mujeres, y el mecánico-dolor únicamente en hombres. A pesar del diseño transversal del estudio, se observó que el número de enfermedades y fármacos que conformaron cada patrón aumentó en número y complejidad conforme se incrementaba la edad. Como ejemplo evidente destacó el patrón mental, compuesto en los jóvenes por trastornos de déficit de atención y del desarrollo; en las edades medias se sumaron trastornos del sueño, depresión, ansiedad, el uso de sustancias de abuso en hombres y trastornos

neurrológicos en mujeres; y en la vejez se añadieron a los anteriores trastornos neurrológicos y un componente mecánico únicamente en el hombre.

En la mayoría de los patrones se observaron casos de cascada terapéutica, como la presencia de antifúngicos tópicos dentro del patrón respiratorio, utilizados para el tratamiento de la candidiasis vaginal producida por la utilización de antibióticos. Además, se observaron interacciones fármaco-fármaco como el uso de macrólidos con inhaladores beta-adrenérgicos o antihistamínicos, aumentando el riesgo de causar una prolongación en el intervalo QT, y a su vez de arritmia cardíaca.

De forma inesperada, se encontraron diferencias de género, como el caso del uso de los inhibidores de la bomba de protones (IBPs). Estos fármacos están recomendados en pacientes que toman medicamentos antiplaquetarios. Sin embargo, los IBPs no aparecieron en el patrón cardiometabólico de mujeres entre los 45 y 65 años a pesar de tener prescritos antiplaquetarios, pero sí se encontraron en el patrón de los hombres. Otra de las diferencias fue el uso en hombres de los inhibidores de angiotensina II (ARA II) como tratamiento antihipertensivo, mientras que en las mujeres se prescribieron para esta indicación los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA). Esta diferencia de prescripción entre géneros no está indicada en las actuales guías de práctica clínica.

Este estudio de los patrones de multimorbilidad y polifarmacia en las diferentes etapas de la vida ayuda a conocer cómo se conforman estos patrones desde edad temprana, cómo la complejidad de estos patrones aumenta conforme aumenta la edad, y cómo se van asociando enfermedades. A su vez permite valorar entre que enfermedades hay asociación sistemática y entre cuáles no, e identificar interacciones farmacológicas y cascada terapéutica que pueden ocurrir en un individuo.

Aunque hay que tener en cuenta que una de las principales limitaciones del estudio de patrones de multimorbilidad y polifarmacia radica en la naturaleza transversal del estudio. Caracterizamos los patrones de multimorbilidad para un período de tiempo dado, sin considerar ni el tiempo transcurrido desde el diagnóstico de cada enfermedad, ni la aparición cronológica de comorbilidades a lo largo del tiempo.

Debido a la aportación de estudios con esta metodología en la caracterización de la multimorbilidad, se han publicado numerosos estudios sobre la presencia de asociaciones sistemáticas entre enfermedades crónicas y otros sobre asociaciones entre fármacos. Este es uno de los primeros estudios que conecta la multimorbilidad y la polifarmacia evidenciando una serie de asociaciones sistemáticas inesperadas entre enfermedades crónicas y fármacos

conformando una serie de patrones. Además, se incluyó el estudio de la población joven, ya que la multimorbilidad afecta a todas las edades, y la mayoría de estudios se centran en población mayor de 65 años. En nuestro estudio no se incluyeron a los mayores de 65 años, por la presencia de multicolinealidad en el análisis factorial.

Para continuar con nuestra evaluación de la multimorbilidad y la polifarmacia tuvimos en cuenta que en los últimos años se ha considerado, como ya hemos indicado anteriormente, que la asociación entre estos dos elementos implica una serie de consecuencias indeseables, como aumento del riesgo de utilización inadecuada de fármacos, aparición de sintomatología secundaria al incumplimiento, infrautilización de fármacos eficaces, interacciones farmacológicas y reacciones adversas. Esta utilización inadecuada de fármacos se debe en la mayoría de los casos a una baja adherencia que afecta a la efectividad del tratamiento, a la morbilidad y la calidad de vida, lo que ha dado lugar al desarrollo de numerosos estudios a nivel europeo para valorar la adherencia terapéutica, y crear estrategias de mejora de la misma ya que las enfermedades crónicas son las más afectadas por una baja adherencia: se estima que alrededor de un 50% de la población que presenta una enfermedad crónica no toma su medicación de la forma prescrita (38). Por esta razón, esta tesis se ha centrado en el estudio de la adherencia en tres de las enfermedades crónicas cardiovasculares más prevalentes, como son la hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2 y la dislipemia, enfermedades que se asocian con gran frecuencia a otras enfermedades y con uso de numerosos fármacos.

En nuestros estudios, hemos observado que la adherencia terapéutica osciló entre un 44 y un 72% de los pacientes en el caso de los nuevos usuarios de hipolipemiantes y antidiabéticos, respectivamente, mientras que en el caso de antihipertensivos fue de 50.7%. Una adherencia considerada subóptima para la gran relevancia de estas enfermedades en la morbilidad y calidad de vida. Con la realización del modelo de regresión logística binaria, se observó una relación no consistente entre la adherencia y la prescripción de otros fármacos distintos al fármaco a estudio de forma simultánea. En cuanto al papel de la multimorbilidad en la adherencia de estos fármacos, se observó un aumento de la adherencia conforme aumentaba el número de enfermedades crónicas que presentó el paciente, independientemente del grupo farmacológico estudiado.

Para continuar con la evaluación de la adherencia, nos centramos en estudiar la persistencia, que como se ha indicado anteriormente es la fase de la falta de adherencia o discontinuación del tratamiento. En este caso únicamente estudiamos la persistencia en la diabetes mellitus tipo 2, debido a su alta prevalencia y ya que, en nuestro estudio sobre adherencia terapéutica en las

enfermedades crónicas cardiovasculares más prevalentes, el grupo farmacológico con una mayor adherencia fue el de la diabetes mellitus tipo 2. Nuestra población se compuso de 4,274 pacientes, con mayor proporción de hombres (57.6%), nativos (95% vs 5% inmigrantes), que vivían en áreas urbanas (58.6%), un 30.3% vivían en las zonas más deprivadas y sólo habían sido diagnosticados de insuficiencia renal crónica un 5.6%. En cuanto al número de comorbilidades, un 59.3% presentó entre 1 y 4 enfermedades crónicas, un 34.3% más de 5 enfermedades, mientras que solo un 6.4% de los pacientes no tuvo otra enfermedad concomitante, y más de la mitad de los sujetos tenían 6 o más fármacos prescritos. Estos datos indican que se trata de una población con alta carga de multimorbilidad y polifarmacia, y que las características de nuestros pacientes fueron similares a las observadas en otros estudios donde se analizó que el género masculino y el bajo nivel educativo y socioeconómico aumentan el riesgo de padecer diabetes (43).

El patrón de prescripción de la diabetes mellitus tipo 2 valorado en nuestro estudio sigue las recomendaciones de las guías de práctica clínica, aunque bien es cierto, que en determinados aspectos podría mejorar y ajustarse de forma más específica a las guías clínicas. Como por ejemplo, un 8.1% de la población inició en monoterapia con un fármaco distinto al tratamiento de elección, que es la metformina según las guías de práctica clínica actuales (76); o el inicio de tratamiento de la diabetes mellitus con una terapia de combinación en un 11.3% estando únicamente indicado en casos de niveles altos de la hemoglobina glicosilada (76).

En esta población en la que se inicia un tratamiento antiabético en 2013-2014, se observa una persistencia al año de tratamiento del 69%. Una cifra muy similar a la observada en otros estudios (43-44). Además, en esta población se observó que la presencia de comorbilidades no tiene un efecto estadísticamente significativo en la persistencia, pero los pacientes que recibieron entre 6 y 9 fármacos tenían menos riesgo de discontinuar que los que no tenían polifarmacia.

En esta tesis también hemos podido realizar una comparación entre el patrón de uso de antidiabéticos y su persistencia entre Aragón y la región italiana de Campania. En cuanto al patrón de uso de antidiabéticos, el inicio de tratamiento en monoterapia y en terapia de combinación fue muy similar, pero en Aragón se observó una mayor prescripción de metformina seguida de inhibidores de DPP4 y sulfonilureas, mientras que en Campania se prescribió en primer lugar la metformina seguido de sulfonilureas, inhibidores de alfa-glucosidasa, repaglinida e inhibidores de DPP4. Esta diferencia en el patrón de prescripción ya fue valorada por otros autores observando que las sulfonilureas se consideran tratamiento de segunda opción tras la

prescripción de metformina en Italia (77), Irlanda (70) y Canadá (78), mientras que su prescripción se ha visto disminuida desde 2007 a 2011 en Francia, Reino Unido y España, aumentando el consumo de inhibidores de la DPP4 (79). Aunque el tratamiento de segunda línea más frecuente fue distinto, en ambos países se observó un menor cambio de tratamiento y menor adición de otro fármaco activo en los pacientes iniciadores con tratamiento antidiabético en monoterapia con metformina, siguiendo las indicaciones de las guías de práctica clínica.

En cuando a la persistencia al tratamiento se observaron diferencias entre los dos países, con una persistencia del 69% en Aragón y 79% en Campania. Esta diferencia puede deberse a los diferentes criterios de inclusión para el estudio de la persistencia y las unidades de medida de la propia persistencia. Otra diferencia observada entre los dos estudios fue la relación contradictoria sobre la influencia de la polifarmacia en la persistencia, ya que en Aragón los que recibían polifarmacia tenían menos riesgo de discontinuación, al contrario que en Campania.

En los estudios que forman parte de esta tesis, hemos observado una relación irregular entre la multimorbilidad y polifarmacia con la adherencia terapéutica. En nuestro estudio de adherencia no se observó relación consistente entre la adherencia y la prescripción de otros fármacos de forma simultánea, aunque se observó que la polifarmacia disminuía el riesgo de discontinuación en España, pero aumentaba en Italia. En el caso de la presencia de otras enfermedades crónicas ocurrió lo contrario: en el estudio de adherencia se observó un aumento de la misma conforme aumentaba el número de enfermedades crónicas que presentaba el paciente independientemente del grupo farmacológico estudiado, y en el estudio de persistencia no se observó relación estadísticamente significativa entre ambos.

En la bibliografía se observa que el efecto de la polifarmacia en la adherencia es controvertido. En algunos estudios, se ha observado que la polifarmacia se asocia a una baja adherencia al tratamiento, como el estudio de Nishimura et al. en 2019 (80), un metaanálisis de 2001 (50), un estudio en Nueva Jersey (81) y otro realizado en nuestra cohorte EpiChron en 2010 (42). En todos ellos se indica que conforme más complejo es el tratamiento, disminuye la adherencia sobre todo en las personas de mayor edad, debido a la dificultad para seguir las instrucciones del tratamiento (50). Por el contrario también se ha observado que la polifarmacia disminuye el riesgo de discontinuación, ya que como indicaba Rozenfeld en 2008, cuando un paciente presenta múltiples condiciones, y por lo tanto polifarmacia, es más consciente de su estado de salud lo que estimula a llevar un tratamiento correcto y continuo (82).

El efecto sobre la adherencia terapéutica de la presencia de múltiples enfermedades crónicas o multimorbilidad ha sido ampliamente estudiado y es también controvertido. En algunos

estudios se observa una asociación positiva entre presentar varias enfermedades y la adherencia, como un estudio con tratamiento antihipertensivo realizado por Lee et al. en 2013 (83) u otro realizado por Latry sobre el tratamiento hipolipemiente (58). Por el contrario, algunos estudios han demostrado que la presencia de otras comorbilidades está asociada a una disminución de la adherencia (60,84). Aunque en otros estudios no se haya observado la misma relación, el hecho de que los pacientes con multimorbilidad sean más adherentes puede deberse a múltiples factores como la presencia de sintomatología, la presencia de complicaciones que hacen que el paciente tome adecuadamente su medicación, la concienciación de la enfermedad y la comunicación médico-paciente (50).

Además hay que tener en cuenta, que la heterogeneidad en los resultados y conclusiones de los diferentes estudios puede estar relacionada con el hecho de que la adherencia a la medicación es un fenómeno complejo influido por varios factores, incluyendo el conocimiento sobre la enfermedad, la actitud de los pacientes, la información que disponga el paciente sobre la enfermedad, el entorno socioeconómico, los problemas del sistema de salud, la actitud del médico y de enfermería, la relación médico-paciente y el papel de los farmacéuticos (41,84). Este hecho se ha corroborado en un estudio basado en entrevistas a pacientes con diabetes mellitus de tipo 2, que señala que la mayoría de estos pacientes entienden la importancia de tomar medicamentos y al mismo tiempo reconocen la importancia de estar adecuadamente informados sobre su enfermedad, las comorbilidades y los beneficios de la medicación (85).

La principal fortaleza de esta tesis es que se trata de cuatro estudios realizados sobre bases poblacionales a gran escala a través de dos cohortes validadas para investigación en enfermedades crónicas y fármaco-epidemiología, en la que los datos son tratados mediante un control de calidad continuo. En el caso de Aragón, la cohorte EpiChron incluye un 98% de la población. Por ello mismo, estos resultados obtenidos podrían ayudar a la puesta en marcha de actuaciones sobre el paciente dirigidas a mejorar la adherencia terapéutica en las enfermedades crónicas y a evitar así las consecuencias negativas del incumplimiento terapéutico ya que, como afirma la OMS, mejorar la adherencia terapéutica puede tener un mayor impacto en la salud que cualquier avance en las terapias.

Líneas de investigación futura

La investigación sobre asociaciones entre enfermedades crónicas y fármacos, realizada a través de metodologías consensuadas entre la comunidad científica analizando la evolución de las enfermedades en forma de patrones, así como la presencia de asociaciones no aleatorias entre

fármacos y enfermedades, puede orientar a la toma de decisiones basada en la evidencia sobre los pacientes con multimorbilidad. A su vez, podría facilitar el diseño de estrategias y protocolos de atención enfocadas en grupos de enfermedades con un uso eficiente de los recursos asistenciales, con el fin de optimizar los resultados en salud del paciente, sobre todo en atención primaria donde la atención de este tipo de pacientes es mayor. Además, entender el modo en el que los fármacos se asocian con la multimorbilidad puede ayudar a mejorar la prescripción farmacológica e identificar de forma precoz la inapropiada, mejorando la situación clínica de estos pacientes tan complejos.

En los tres estudios sobre adherencia y persistencia, se ha analizado una adherencia y persistencia inferior al 80% en todos los grupos farmacológicos observados. En la bibliografía consultada se han encontrado cifras muy similares a las nuestras. Una cifra que incita a la reflexión, ya que las consecuencias de la no adherencia en estas enfermedades crónicas son indeseables, derivando en complicaciones médicas diversas, lo que aumenta a su vez la polifarmacia y la multimorbilidad.

En nuestros estudios no se ha podido evaluar la relación entre el desarrollo de los patrones de multimorbilidad y polifarmacia, ni la evaluación de la adherencia terapéutica, con otras variables como los distintos hábitos de vida, variables socioeconómicas o de relacionadas con el propio paciente o por el profesional. Por ello, son necesarias la puesta en marcha de otros estudios que incluyan estas variables. Además, en el caso de la adherencia terapéutica sería de interés evaluar la presencia de efectos adversos que hacen que el paciente no se tome la medicación tras su aparición, la percepción de una baja eficacia o el objetivo de indicación de tratamiento ya sea para prevención primaria o secundaria. En varios estudios se ha observado que en prevención primaria existe una mayor tasa de no cumplimiento que en la prevención secundaria, así como que la presencia de comorbilidades cardiovasculares o complicaciones derivadas de la enfermedad mejoran la adherencia (52-53). Se ha observado una mayor adherencia al tratamiento de la hipertensión arterial en pacientes con mayor riesgo cardiovascular, probablemente debido a una mayor conciencia de la importancia del tratamiento por parte tanto del paciente como de su médico de atención primaria, así como a una mayor motivación para seguir el curso del tratamiento (42). También se ha señalado que la sintomatología influye de forma positiva en el cumplimiento terapéutico ya que, al presentar sintomatología, los pacientes son más conscientes de la enfermedad y toman la medicación para evitarla, por lo que se adhieren más al tratamiento establecido (26). Asimismo, este estudio no incluye información sobre algunas otras variables que también podrían influir en la adherencia al tratamiento, como son la función física, la fragilidad o la discapacidad (9).

Las diferencias obtenidas sobre la influencia de la multimorbilidad y polifarmacia en la adherencia terapéutica ponen de manifiesto la necesidad de continuar con el estudio de la influencia de la complejidad del tratamiento y la presencia de otras enfermedades en la adherencia terapéutica, ya que su influencia tiene un peso muy importante en la adherencia al tratamiento, indispensable para evitar complicaciones en estos pacientes multimórbidos tan complejos.

Una de las principales limitaciones en el cálculo de la adherencia es la ausencia de métodos estándar para calcularla, así como la variabilidad de la definición de nuevo usuario o el gap empleado para el cálculo de la persistencia. Esta ausencia de consenso hace que sea más complicado la comparación con otros estudios. Un protocolo común eliminaría las diferencias metodológicas que dificultan la comparación de la adherencia terapéutica y con ello se podría estudiar de forma más exhaustiva.

Avanzar en esta línea de investigación requiere un abordaje longitudinal de la situación y una estandarización en la metodología para aumentar la comparabilidad de los estudios. Además, habría que avanzar en centrar la investigación de la multimorbilidad en 4 grandes áreas como las recomendadas por la Guía NICE: organización de la atención, evaluación integral en la comunidad, adecuación de las actividades preventivas, y herramientas de predicción de la esperanza de vida (86). Así como, se requiere mayor evidencia sobre el equilibrio riesgo/beneficio de los tratamientos farmacológicos preventivos en estos pacientes, especialmente en los de mayor edad o fragilidad y que toman varios medicamentos de forma continuada (87). Para la implantación de estas medidas, los registros asistenciales suponen una fuente incalculable de información para conseguirlo.

5. Conclusiones

- Se han observado asociaciones sistemáticas entre enfermedades crónicas y fármacos en forma de patrones de multimorbilidad y polifarmacia en población joven y adulta de ambos géneros.
- Se han identificado y descrito un total de 6 patrones de multimorbilidad y polifarmacia denominados: respiratorio, salud mental, cardiometabólico, endocrinológico, osteometabólico y mecánico-dolor. Las diferencias en su composición dependieron en parte del género y de la edad del paciente, observando un aumento de la complejidad conforme aumentaba la edad.
- En la mayoría de patrones de multimorbilidad y polifarmacia, parte de las asociaciones sistemáticas identificadas entre fármacos y enfermedades pareció deberse a la existencia de interacciones fármaco-fármaco y cascada terapéutica. Se observaron además diferencias de género en los patrones descritos.
- Se determinó una adherencia terapéutica sub-óptima al tratamiento de la hipertensión arterial, dislipemia y diabetes mellitus en España, con valores inferiores al 72%.
- La población española diagnosticada de diabetes mellitus tipo 2 presentó una alta tasa de multimorbilidad y polifarmacia.
- El patrón de prescripción de la diabetes mellitus tipo 2 valorado en nuestros estudios siguió las recomendaciones de las guías de práctica clínica, aunque un 8.1% de la población española inició en monoterapia con un fármaco distinto al tratamiento de elección.
- Los patrones de prescripción de antidiabéticos en España e Italia fueron muy similares, aunque en España la segunda opción al tratamiento eran los inhibidores de DPP4 y en Italia las sulfonilureas.
- 7 de cada 10 españoles y 8 de cada 10 italianos con diabetes mellitus fueron persistentes a su tratamiento antidiabético.
- El impacto de la multimorbilidad y polifarmacia sobre la adherencia y persistencia no fue consistente.

- Son necesarias la puesta en marcha de estrategias que valoren la influencia de la complejidad del tratamiento y la presencia de otras enfermedades en la adherencia terapéutica.
- La atención centrada en el paciente es considerada fundamental para mejorar la adherencia terapéutica a las enfermedades crónicas y a evitar así las consecuencias negativas del incumplimiento terapéutico ya que, como afirma la OMS, mejorar la adherencia terapéutica puede tener un mayor impacto en la salud que cualquier avance en las terapias.

6. Conclusions

- Systematic associations have been identified between chronic diseases and drugs, suggesting the existence of patterns of multimorbidity and polypharmacy in young and adult population and both genders.
- A total of 6 patterns of multimorbidity and polypharmacy have been found and described: respiratory, mental health, cardiometabolic, endocrinological, osteometabolic and mechanical-pain. Differences in the composition of these patterns depend, in part, on the gender and age of the patient; it was found that the complexity of the patterns increases with age.
- In most multimorbidity and polypharmacy patterns, part of the systematic associations between drugs and chronic diseases could reveal the existence of potential drug-drug interactions and prescription cascades. Gender differences were also observed in these patterns.
- We observed a sub-optimal medication adherence to the treatment of arterial hypertension, dyslipidaemia and diabetes mellitus in Spain, with values lower than 72%.
- The Spanish population with type 2 diabetes mellitus had a high rate of multimorbidity and polypharmacy.
- The prescription pattern for the treatment of type 2 diabetes mellitus was following clinical practice guidelines; however, 8.1% of the diabetic population in Spain started on monotherapy with a drug other than the first-line therapy.
- Antidiabetic prescription patterns in Spain and Italy were similar, although, in Spain, the second most common therapeutic option was Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP4) Inhibitors and, in Italy, sulphonylureas.
- Seven in every ten patients with diabetes mellitus in Spain, and eight in every ten in Italy, were persistent in their antidiabetic treatment.
- The impact of multimorbidity and polypharmacy on medication adherence and persistence was not consistent.
- It is essential to implement strategies to assess the influence of comorbidities and treatment's complexity on therapeutic adherence.

- Implementation of patient-centred approaches is crucial to improve medication adherence in patients with multiple chronic conditions and avoid the negative consequences of non-compliance. As stated by the WHO, improving medication adherence might have a more significant impact on health than any other therapeutic advances.

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

1. Prados-Torres A, Poblador-Plou B, Calderón-Larrañaga A, Gimeno-Feliu LA, González-Rubio F, Poncel-Falcó A, et al. Multimorbidity patterns in primary care: Interactions among chronic diseases using factor analysis. *PLoS One*. 2012;7(2):e32190.
2. Midão L, Giardini A, Menditto E, Kardas P, Costa E. Polypharmacy prevalence among older adults based on the survey of health, ageing and retirement in Europe. *Arch Gerontol Geriatr*. 2018;78(2018):213–20.
3. Prados-Torres A, del Cura-González I, Prados-Torres JD, Leiva-Fernández F, López-Rodríguez JA, Calderón-Larrañaga A, et al. Multimorbilidad en medicina de familia y los principios Ariadne. Un enfoque centrado en la persona. *Atención Primaria*. 2017;49(5):300–7.
4. Violan C, Foguet-Boreu Q, Flores-Mateo G, Salisbury C, Blom J, Freitag M, et al. Prevalence, determinants and patterns of multimorbidity in primary care: A systematic review of observational studies. *PLoS One*. 2014;9(7):e102149.
5. World Health Organization. The Challenges of a changing world. En: *The World Health Report 2008 - Primary Health Care (Now More Than Ever)*. World Heal Rep. 2008;21.
6. European Commission. Which priorities for a European policy on multimorbidity? [Internet]. 2015. [cited 2020 Mar 9]. p. 1–11. Available from: https://ec.europa.eu/eip/ageing/events/which-priorities-european-policy-multimorbidity_en
7. Stott DJ, Young J. 'Across the pond'-a response to the NICE guidelines for management of multi-morbidity in older people. *Age Ageing*. 2017;46(3):343–5.
8. Applegate WB. Across the Pond. *J Am Geriatr Soc*. 2017;65(5):901–2.
9. Yarnall AJ, Sayer AA, Clegg A, Rockwood K, Parker S, Hindle J V. New horizons in multimorbidity in older adults. *Age Ageing*. 2017;46:882–8.
10. Navickas R, Petric V-K, Feigl AB, Seychell M. Multimorbidity: What Do We Know? What Should We Do? *J Comorbidity*. 2016;6(1):4–11.

11. Organization; WWH. Nota descriptiva. Enfermedades no transmisibles [Internet]. 2017 [cited 2020 Mar 30]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>
12. Marengoni A, Angleman S, Melis R, Mangialasche F, Karp A, Garmen A, et al. Aging with multimorbidity: a systematic review of the literature. *Ageing Res Rev.* 2011;10(4):430–9.
13. Wang L, Si L, Cocker F, Palmer AJ, Sanderson K. A Systematic Review of Cost-of-Illness Studies of Multimorbidity. *Appl Health Econ Health Policy.* 2018;16(1):15–29.
14. Barnett K, Mercer SW, Norbury M, Watt G, Wyke S, Guthrie B. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: A cross-sectional study. *Lancet.* 2012;380(9836):37–43.
15. Calderón-Larrañaga A, Poblador-Plou B, González-Rubio F, Gimeno-Feliu LA, Abad-Díez JM, Prados-Torres A. Multimorbidity, polypharmacy, referrals, and adverse drug events: Are we doing things well? *Br J Gen Pract.* 2012;62(605):e821-826.
16. Vos R, Van Den Akker M, Boesten J, Robertson C, Metsemakers J. Trajectories of multimorbidity: Exploring patterns of multimorbidity in patients with more than ten chronic health problems in life course. *BMC Fam Pract.* 2015;16:2.
17. Calderón-Larrañaga A, Gimeno-Feliu LA, González-Rubio F, Poblador-Plou B, Lairla-San José M, Abad-Díez JM, et al. Polypharmacy patterns: Unravelling systematic associations between prescribed medications. *PLoS One.* 2013;8(12):e84967.
18. Violán C, Foguet-Boreu Q, Roso-Llorach A, Rodríguez-Blanco T, Pons-Vigués M, Pujol-Ribera E, et al. Multimorbidity patterns in young adults in Catalonia: an analysis of clusters. *Atención Primaria.* 2016;48(7):479–92.
19. McIntosh J, Alonso A, MacLure K, Stewart D, Kempen T, Mair A, et al. A case study of polypharmacy management in nine European countries: Implications for change management and implementation. *PLoS One.* 2018;13(4):e0195232.
20. Guthrie B, Makubate B, Hernandez-Santiago V, Dreischulte T. The rising tide of polypharmacy and drug-drug interactions: Population database analysis 1995-2010. *BMC Med.* 2015;13:74.
21. Esteban Jiménez Ó, Arroyo Aniés MP, Vicens Caldentey C, González Rubio F, Hernández Rodríguez MÁ, Sempere Manuel M. Deprescribing to increase people health or when deprescribing could be the best pill. *Atención Primaria.* 2018;50(S2):70–9.

22. Campanelli CM, Fick DM, Semla T, Beizer J. Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults: The American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria. *J Am Geriatr Soc.* 2012;60(4):616–31.
23. Rieckert A, Reeves D, Altiner A, Drewelow E, Esmail A, Flamm M, et al. Use of an electronic decision support tool to reduce polypharmacy in elderly people with chronic diseases: cluster randomised controlled trial. *BMJ.* 2020;369:m1822.
24. O’Mahony D. STOPP/START criteria for potentially inappropriate medications/potential prescribing omissions in older people: origin and progress. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2020;13(1):15–22.
25. Guisado-Clavero M, Violán C, López-Jimenez T, Roso-Llorach A, Pons-Vigués M, Muñoz MA, et al. Medication patterns in older adults with multimorbidity: A cluster analysis of primary care patients. *BMC Fam Pract.* 2019;20(1):82.
26. Orueta R, Toledano P, Gómez-Calcerrada RM. Actualización en Medicina de Familia: Cumplimiento terapéutico. *Med Fam Semer.* 2008;34(5):235–43.
27. Dilla T, Valladares A, Lizán L, Sacristán JA. Adherencia y persistencia terapéutica: Causas, consecuencias y estrategias de mejora. *Aten Primaria.* 2009;41(6):342–8.
28. Schulz KF, Altman DG, Moher D, Group C. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomized trials. *Ann Intern Med.* 2010;152:726–32.
29. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC VJSI. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med.* 2007;147:573–7.
30. Pinnock H, Barwick M, Carpenter CR, Eldridge S, Grandes G, Griffiths CJ, et al. Standards for Reporting Implementation Studies (StaRI) Statement. *BMJ.* 2017;356:i6795.
31. De Geest S, Zullig LL, Dunbar-Jacob J, Helmy R, Hughes DA, Wilson IB, et al. ESPACOMP medication adherence reporting guideline (EMERGE). *Ann Intern Med.* 2018;169(1):30–5.
32. Andrade SE, Kahler KH, Frech F, Chan KA. Methods for evaluation of medication adherence and persistence using automated databases. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2006;15(8):565–74.

33. Mixon AS, Neal E, Bell S, Powers JS, Kripalani S. Care transitions: a leverage point for safe and effective medication use in older adults--a mini-review. *Gerontology*. 2015;61(1):32–40.
34. Vrijens B, De Geest S, Hughes DA, Kardas P, Demonceau J, Ruppar T, et al. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *Br J Clin Pharmacol*. 2012;73(5):691–705.
35. Ibarra Barrueta O., Navarro Ruiz A. Definición e importancia de la adherencia. Book Chapter, in: *Lo que debes saber sobre la adherencia al tratamiento* (Barcelona, Spain: Euromedicine Vivactis). 2017; 5-12. ISBN: 978-84-697-7198-3.
36. Gadkari AS, McHorney CA. Unintentional non-adherence to chronic prescription medications: How unintentional is it really? *Nurs Res*. 2012;12:98.
37. Artacho Pino R, Prados Torres JD, Barnestein Fonseca P, Aguiar García C, García Ruiz A, Leiva Fernández F. Cumplimiento terapéutico en pacientes con Hipertensión Arterial. ¿Ha cambiado con el paso del tiempo? *Med Fam Andal*. 2012;2:95–106.
38. World Health Organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action [Internet]. 2015 [cited 2018 Jul 3]. Available from: http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_report/en/
39. Rolnick SJ, Pawloski PA, Hedblom BD, Asche SE, Bruzek RJ. Patient characteristics associated with medication adherence. *Clin Med Res*. 2013;11(2):54–65.
40. Pedan A, Varasteh L, Schneeweiss S. Analysis of factors associated with statin adherence in a hierarchical model considering physician, pharmacy, patient, and prescription characteristics. *J Manag Care Pharm*. 2007;13(6):487–96.
41. Menditto E, Cahir C, Aza-Pascual-Salcedo M, Bruzzese D, Poblador-Plou B, Malo-Fumanal S, et al. Adherence to chronic medication in older populations: application of a common protocol among three European cohorts. *Patient Prefer Adherence*. 2018;12:1975–87.
42. Calderón-Larrañaga A, Diaz E, Poblador-Plou B, Gimeno-Feliu LA, Abad-Díez JM, Prados-Torres A. Non-adherence to antihypertensive medication: The role of mental and physical comorbidity. *Int J Cardiol*. 2016;207:310–6.
43. Guénette L, Moisan J, Breton MC, Sirois C, Grégoire JP. Difficulty adhering to antidiabetic treatment: Factors associated with persistence and compliance. *Diabetes Metab*. 2013;39(3):250–7.

44. Simard P, Presse N, Roy L, Dorais M, White-Guay B, Räkel A, et al. Persistence and adherence to oral antidiabetics: a population-based cohort study. *Acta Diabetol.* 2015;52(3):547–56.
45. Doggrell SA, Kairuz T. Comparative studies of how living circumstances influence medication adherence in ≥ 65 year olds. *Int J Clin Pharm.* 2014;36(1):30–5.
46. Morris AB, Li J, Kroenke K, Bruner-England TE, Young JM, Murray MD. Factors Associated with Drug Adherence and Blood Pressure Control in Patients with Hypertension. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther.* 2006;26(4):483–92.
47. Qvarnström M, Kahan T, Kieler H, Brandt L, Hasselström J, Bengtsson Boström K, et al. Persistence to antihypertensive drug treatment in Swedish primary healthcare. *Eur J Clin Pharmacol.* 2013;69(11):1955–64.
48. Rodriguez F, Cannon CP, Steg PG, Kumbhani DJ, Goto S, Smith SC, et al. Predictors of long-term adherence to evidence-based cardiovascular disease medications in outpatients with stable atherothrombotic disease: Findings from the REACH registry. *Clin Cardiol.* 2013;36(12):721–7.
49. Watanabe JH, Kazerooni R, Bounthavong M. Association of copayment with likelihood and level of adherence in new users of statins: a retrospective cohort study. *J Manag Care Pharm.* 2014;20(1):43–50.
50. Vermiere E., Hearnshaw H., Van Royen P. D. Patient Adherence to Treatment: Three decades of research: a comprehensive review. *J Clin Pharm Ther.* 2001;26:331–42.
51. Mann DM, Allegrante JP, Natarajan S, Halm EA, Charlson M. Predictors of adherence to statins for primary prevention. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2007;21(4):311–6.
52. Saarti S, Hajj A, Karam L, Jabbour H, Sarkis A, El Osta N, et al. Association between adherence, treatment satisfaction and illness perception in hypertensive patients. *J Hum Hypertens.* 2016;30(5):341–5.
53. Sanfélix-Gimeno G, Peiró S, Ferreros I, Pérez-Vicente R, Librero J, Catalá-López F, et al. Adherence to evidence-based therapies after acute coronary syndrome: a retrospective population-based cohort study linking hospital, outpatient, and pharmacy health information systems in Valencia, Spain. *J Manag Care Pharm.* 2013;19(3):247–57.

54. Halava H, Westerlund H, Korhonen MJ, Pentti J, Kivimäki M, Kjeldgård L, et al. Influence of retirement on adherence to statins in the insurance medicine all-Sweden total population data base. *PLoS One*. 2015;10(6):1–14.
55. Kirkman MS, Rowan-Martin MT, Levin R, Fonseca VA, Schmittiel JA, Herman WH, et al. Determinants of adherence to diabetes medications: Findings from a large pharmacy claims database. *Diabetes Care*. 2015;38(4):604–9.
56. Ah YM, Lee JY, Choi YJ, Kim B, Choi KH, Kong J, et al. Persistence with antihypertensive medications in uncomplicated treatment-naïve patients: Effects of initial therapeutic classes. *J Korean Med Sci*. 2015;30(12):1800–6.
57. Sokol MC, McGuigan KA, Verbrugge RR, Epstein RS. Impact of medication adherence on hospitalization risk and healthcare cost. *Med Care*. 2005;43(6):521–30.
58. Latry P, Molimard M, Dedieu B, Couffignal T, Bégaud B, Martin-Latry K. Adherence with statins in a real-life setting is better when associated cardiovascular risk factors increase: a cohort study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2011;11(1):46.
59. O'Shea MP, Teeling M, Bennet. An observational study examining the effect of comorbidity on the rates of persistence and adherence to newly initiated oral anti-hyperglycaemic agents. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2013;22(12):1336–1244.
60. McGovern A, Hinton W, Calderara S, Munro N, Whyte M, de Lusignan S. A Class Comparison of Medication Persistence in People with Type 2 Diabetes: A Retrospective Observational Study. *Diabetes Ther*. 2018;9(1):229–42.
61. Kini V, Michael Ho P. Interventions to Improve Medication Adherence: A Review. Vol. 320, *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2018;320(23):2461-2473.
62. Bourgault C, Sénécal M, Brisson M, Marentette M a, Grégoire J-P. Persistence and discontinuation patterns of antihypertensive therapy among newly treated patients: a population-based study. *J Hum Hypertens*. 2005;19(8):607–13.
63. Yeaw J, Benner JS, Walt JG, Sian S, Smith DB. Comparing adherence and persistence across 6 chronic medication classes. *J Manag Care Pharm*. 2009;15(9):728–40.
64. Iyengar RN, Balagere DS, Henderson RR, LeFrancois AL, Rabbitt RM, Frazee SG. Association Between Dispensing Channel and Medication Adherence Among Medicare Beneficiaries Taking Medications to Treat Diabetes, High Blood Pressure, or High Blood Cholesterol. *J Manag care Spec Pharm*. 2014;20(8):851–61.

65. Menditto E, Guerriero F, Orlando V, Crola C, Di Somma C, Illario M, et al. Self-Assessment of Adherence to Medication: A Case Study in Campania Region Community-Dwelling Population. *J Aging Res.* 2015;2015:682503.
66. Mazzaglia G, Ambrosioni E, Alacqua M, Filippi A, Sessa E, Immordino V, et al. Adherence to antihypertensive medications and cardiovascular morbidity among newly diagnosed hypertensive patients. *Circulation.* 2009;120(16):1598–605.
67. Baviera M, Monesi L, Marzona I, Avanzini F, Monesi G, Nobili A, et al. Trends in drug prescriptions to diabetic patients from 2000 to 2008 in Italy's Lombardy Region: A large population-based study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011;93:123–30.
68. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: The Di@bet.es Study. *Diabetologia.* 2012;55:88–93.
69. Magliano DJ, Islam RM, Barr ELM, Gregg EW, Pavkov ME, Harding JL, et al. Trends in incidence of total or type 2 diabetes: Systematic review. *BMJ.* 2019;366:1–12.
70. Grimes RT, Bennett K, Tilson L, Usher C, Smith SM, Henman MC. Initial therapy, persistence and regimen change in a cohort of newly treated type 2 diabetes patients. *Br J Clin Pharmacol.* 2015;79(6):1000–9.
71. Cammarota S, Bruzzese D, Catapano AL, Citarella A, De Luca L, Manzoli L, et al. Lower incidence of macrovascular complications inpatients on insulin glargine versus those on basal human insulins: A population-based cohort study in Italy. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2014;24(1):10–7.
72. Prados-Torres A, Poblador-Plou B, Gimeno-Miguel A, Calderón-Larrañaga A, Poncel-Falcó A, Gimeno-Feliú LA, et al. Cohort Profile: The Epidemiology of Chronic Diseases and Multimorbidity. The EpiChron Cohort Study. *Int J Epidemiol.* 2018; 47(2): 382–384f
73. World Health Organization. Collaborating Centre for Drugs Statistics Methodology - ATC/DDD Index [Internet]. [cited 2018 Mar 19]. Available from: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/
74. Cammarota S, Bruzzese D, Catapano AL, Citarella A, De Luca L, Manzoli L, et al. Lower incidence of macrovascular complications in patients on insulin glargine versus those on basal human insulins: A population-based cohort study in Italy. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2014;24(1):10–7.

75. Pratt NL, Kerr M, Barratt JD, Kemp-Casey A, Kalisch Ellett LM, Ramsay E, et al. The validity of the Rx-Risk Comorbidity Index using medicines mapped to the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification System. *BMJ Open*. 2018;8(4):e021122.
76. American Diabetes Association. 8. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2018;41(Supplement 1):S73–85.
77. Heintjes EM, Overbeek JA, Hall GC, Prieto-Alhambra D, Lapi F, Hammar N, et al. Factors Associated with Type 2 Diabetes Mellitus Treatment Choice Across Four European Countries. *Clin Ther*. 2017;39(11):2296-2310.e14.
78. Gregoire JP, Sirois C, Perez N, Demers E, Moisan J. Persistence patterns with oral anti-hyperglycemic drug treatment in newly treated patients - A population-based study. *Value Heal*. 2010;13(6):810–8.
79. Overbeek JA, Heintjes EM, Prieto-Alhambra D, Blin P, Lassalle R, Hall GC, et al. Type 2 Diabetes Mellitus Treatment Patterns Across Europe: A Population-based Multi-database Study. *Clin Ther*. 2017;39(4):759–70.
80. Nishimura R, Kato H, Kisanuki K, Oh A, Hiroi S, Onishi Y, et al. Treatment patterns, persistence and adherence rates in patients with type 2 diabetes mellitus in Japan: a claims-based cohort study. *BMJ Open*. 2019;9:e025806.
81. Monane M, Bohn RL, Gurwitz JH, Glynn RJ, Levin R, Avorn J. The effects of initial drug choice and comorbidity on antihypertensive therapy compliance. Results from a population-based study in the elderly. *Am J Hypertens*. 1997;10:697–704.
82. Rozenfeld Y, Hunt JS, Plauschinat C, Wong KS. Oral antidiabetic medication adherence and glycemic control in managed care. *Am J Manag Care*. 2008;14(2):71–5.
83. Lee C-Y, Huang C-C, Shih H-C, Huang K-H. Factors influencing antihypertensive medication compliance in Taiwan: a nationwide population-based study. *Eur J Prev Cardiol*. 2013;20(6):930–7.
84. Saadat Z, Nikdoust F, Aerab-Sheibani H, Bahremand M, Shobeiri E, Saadat H, et al. Adherence to Antihypertensives in Patients With Comorbid Condition. *Nephrourol Mon*. 2015;7(4):e299863.

85. Labrador Barba E, Rodriguez de Miguel M, Hernández Mijares A, Alonso-Moreno FJ, Orera Peña ML, Aceituno S, et al. Medication adherence and persistence in type 2 diabetes mellitus: perspectives of patients, physicians and pharmacists on the Spanish health care system. *Patient Prefer Adherence*. 2017;11:707–18.
86. Smith SM, Wallace E, O'Dowd T, Fortin M. Interventions for improving outcomes in patients with multimorbidity in primary care and community settings. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;3(3):CD006560.
87. NICE. Multimorbidity: clinical assessment and management. G56 [Internet]. 2016 [cited 2020 Mar 10]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng56>

APÉNDICE

APÉNDICE

Factor de impacto, áreas temáticas y contribución del doctorando

Artículo 1

Menditto E, Gimeno Miguel A, Moreno Juste A, Poblador Plou B, Aza Pascual-Salcedo M, Orlando V, González Rubio F, Prados Torres A. **Patterns of multimorbidity and polypharmacy in young and adult population: Systematic associations among chronic diseases and drugs using factor analysis**. PLoS One. 2019;14(2): e0210701

Factor de impacto: 2.740 (Q2)

Área temática de la revista: Multidisciplinary Sciences

Contribución del doctorando: Participación en la generación de la pregunta de investigación, en la interpretación de los resultados y en la escritura del manuscrito.

Artículo 2

Moreno Juste A, Gimeno Miguel A, Poblador Plou B, González Rubio F, Aza Pascual-Salcedo MM, Menditto E, Prados Torres A. **Adherence to treatment of hypertension, hypercholesterolaemia and diabetes in an elderly population of a Spanish cohort**. Med Clin (Barc). 2019;153(1):1–5.

Factor de impacto: 1.635 (Q3)

Área temática de la revista: Medicine, General & Internal

Contribución del doctorando: Participación en la generación de la pregunta de investigación, diseño experimental, realización del análisis estadístico, interpretación y discusión de los resultados y escritura del manuscrito.

Artículo 3

Moreno Juste A, Poblador-Plou B, Aza-Pascual-Salcedo MM, González-Rubio F, Malo S, Librero López J, Pico-Soler V, Giménez Labrador E, Mucherino S, Orlando V, Menditto E, Prados-Torres A, Gimeno-Miguel A. **Initial therapy, regimen change and persistence in a Spanish cohort of newly treated type 2 diabetes patients: a retrospective, observational study using real-world data.** *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2020;17 (10):3742

Factor de impacto: 2.849 (Q2)

Área temática de la revista: Public, Environmental & Occupational Health Sciences

Contribución del doctorando: Participación en la generación de la pregunta de investigación, diseño experimental, realización del análisis estadístico, interpretación y discusión de los resultados y escritura del manuscrito.

Artículo 4

Moreno Juste A, Menditto E, Orlando V, Monetti VM, Gimeno Miguel A, González Rubio F, Aza-Pascual-Salcedo MM, Cahir C, Prados Torres A, Riccardi G. **Treatment Patterns of Diabetes in Italy: A Population-Based Study.** *Frontiers in Pharmacology*. 2019;10:870.

Factor de impacto: 4.225 (Q1)

Área temática de la revista: Pharmacology & Pharmacy

Contribución del doctorando: Participación en la generación de la pregunta de investigación, diseño experimental, realización del análisis estadístico, interpretación y discusión de los resultados y escritura del manuscrito.

